Über Umsetzungen α-chlorierter Amine mit Äthern

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von

Peter Wagner

aus Leipzig

Marburg/Lahn 1968

E. Symon · Offset-Druck · 355 Marburg/L. · Friedrichsstr. 3

Über Umsetzungen α-chlorierter Amine mit Äthern

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von

Peter Wagner

aus Leipzig

Marburg/Lahn 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn als

Dissertation angenommen am: 29. 4. 1968
Tag der mündlichen Prüfung: 18. 5. 1968
Berichterstatter: Professor Dr. H. Böhme
Mitberichterstatter: Professor Dr. K. Dimroth

Meinen Eltern und meiner Frau gewidmet

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. H. Böhme.

Für seine stets wohlwollende Hilfe und großzügige Unterstützung möchte ich an dieser Stelle sehr herzlich danken.

Inhalt

Theoretischer Teil

		Seite
1.	Einleitung	1
2.0.	α-Chlorierte Amine und cyclische Äther	5
2.1.	α-Chlorierte Amine und Oxirane	8
2.1.1.	Umsetzungen von N-Chlormethyl-morpholin mit Äthylenoxid bzw. Äthylenchlorhydrin	9
2.1.2.	Umsetzungen α-chlorierter Amine mit Epichlorhydrin bzw. α-Dichlorhydrin	14
2.1.3.	Umsetzungen von α-chlorierten Aminen mit Styroloxid bzw. 2-Brom-1-phenyl-äthanol-(1) und 2-Chlor-2-phenyl-äthanol-(1)	18
2.2.	Umsetzungen von N-Chlormethyl-morpholin mit Oxetan bzw. 3-Chlor-propanol-(1)	29
2.3.	Umsetzungen von N-Chlormethyl-morpholin mit Tetrahydrofuran bzw. 4-Chlor-butanol-(1)	31
3.1.	α-Chlorierte Amine und Vinyläther	33
3.1.1.	Umsetzungen α-chlorierter Amine mit Dihydro-4H-pyran und 4,5-Dihydro-2-methylfuran	35
3.1.2.	Umsetzungen α-chlorierter Amine mit Vinyl-äthyl-äther	48
3.1.3.	Umsetzungen von N-Chlormethyl-morpholin mit Methyl-isobutenyl-äther und anderen Derivaten des Isobutyraldehyds	51
4.	Zusammenfassung	57

Experimenteller Teil

		Seit
	Allgemeine Bemerkungen	61
2.1.1.	2,8-Dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-perchlorat (19A)	62
	N-(2-Chloräthoxymethyl)-morpholin-hydrochlorid (20)	63
	2,8-Dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-chlorid (18B)	64
	2,8-Dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-perchlorat (19B)	65
2.1.2.	3-Chlormethyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-chlorid (31A)	66
	3-Chlormethyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-perchlorat (32A)	67
	N-(1,3-Dichlorisopropyloxymethyl)-morpholin-hydrochlorid (36)	67
	3-Chlormethyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-chlorid (31B)	68
	3-Chlormethyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-perchlorat (32B)	69
	3-Chlormethyl-2-oxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-chlorid (37)	70
	3-Chlormethyl-2-oxa-5-azoniaspiro(4.4)nonan-chlorid (38)	71
	3,3-Dimethyl-5-chlormethyl-oxazolidinium-chlorid (39)	72
	3,3-Dimethyl-5-chlormethyl-oxazolidinium-perchlorat (40)	73
2.1.3.	3,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolidinium-perchlorat (42A)	74
	3,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolidinium-perchlorat (42B)	75

		Seite
	3,3-Dimethyl-5-phenyl-oxazolidinium-perchlorat (44)	76
	3,3,4-Trimethyl-5-phenyl-oxazolidinium-jodid (46) bzw.-perchlorat (47)	77
	4-Phenyl-2-oxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-perchlorat (48)	78
	4-Phenyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-chlorid (49a)	78
	4-Phenyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-perchlorat (49b)	79
	4-Phenyl-2-oxa-5-azoniaspiro(4.4)nonan-chlorid (50a)	80
	4-Phenyl-2-oxa-5-azoniaspiro(4.4)nonan-perchlorat (50b)	80
2.2.	2,9-Dioxa-6-azoniaspiro(5.5)undecan-chlorid (53A) bzw.-perchlorat (54A)	81
	N-(3-Chlorpropyloxymethyl)-morpholin-hydrochlorid (51)	83
	2,9-Dioxa-6-azoniaspiro(5.5)undecan-chlorid (53B)	84
	2,9-Dioxa-6-azoniaspiro(5.5)undecan-perchlorat (54B)	85
2.3.	N-(4-Chlorbutyloxymethyl)-morpholin-hydrochlorid (55)	85
3.1.1.	3-Dimethylaminomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran-hydrochlorid (63)	86
	3-Dimethylaminomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran (64)	87
	3-Pyrrolidinomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran-hydrochlorid (66)	89
	3-Pyrrolidinomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran (67)	90
	3-Piperidinomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran-hydrochlorid (68)	90

Seite

3-Piperidinomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran (69) 91

3-Morpholinomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran-hydrochlorid (70) 91

3-Morpholinomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran (71) 92

2-Methyl-3-dimethylaminomethyl-4,5-dihydrofuran-hydrochlorid (73) 93

2-Methyl-3-dimethylaminomethyl-4,5-dihydrofuran (74) 94

2-Methyl-3-piperidinomethyl-4,5-dihydrofuran-hydrochlorid (75) 94

2-Methyl-3-piperidinomethyl-4,5-dihydrofuran (76) 95

2-Methyl-3-morpholinomethyl-4,5-dihydrofuran-hydrochlorid (77) 96

2-Methyl-3-morpholinomethyl-4,5-dihydrofuran (78) 96

3.1.2. 1-Äthoxy-3-morpholino-propen-(1) (80) 97

a) Überführung in das 3-Morpholino-propionaldehyd-diäthylacetal (81) 98

b) Überführung in das 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon des 3-Morpholino-propion-aldehyds (82) 99

1-Äthoxy-3-piperidino-propen-(1) (83) 100

3.1.3. Umsetzung von N-Chlormethyl-morpholin mit Methyl-isobutenyl-äther (Weg A) 101

a) Hydrolyse von (84) 101

b) Methanolyse von (84) 103

c) Hydrolyse von (87A) 104

Seite

Umsetzung von N-Chlormethyl-morpholin mit Methyl-α-chlorisobutyl-äther (Weg B) 105

a) Hydrolyse von (89) 106

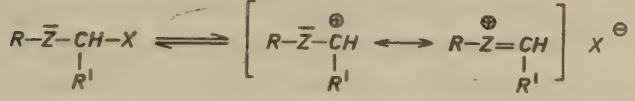
Umsetzung von N-Chlormethyl-morpholin mit Isobutyraldehyd-dimethylacetal (Weg C) 107

Umsetzung von N-Chlormethyl-morpholin mit 1-Morpholino-isobuten-(1) (Weg D) 108

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Als gemeinsames Merkmal besitzen α-halogenierte Äther, Thioäther und Amine in α-Stellung zum halogentragenden Kohlenstoffatom ein Heteroatom mit einsamen Elektronenpaaren, welche die Reaktivität des Halogenatoms durch Ausbildung eines mesomeriestabilisierten Oniumions erhöhen. Im Gegensatz zu α-halogenierten Äthern und Thioäthern, die als homöopolare Verbindungen im Sinne der Formel (1a) zu betrachten sind, beobachtet man bei dem Stickstoffanalogon infolge der besonders leichten Überführung in die Oniumstruktur einen Übergang von der kovalenten Kohlenstoff-Halogen-Bindung zu ionogenen Formen (2b).



(1) (2)

(a) Z = O, S
(b) Z = R–N
(c) Z = R–N

X = Halogen
H = X = Cl

Da die Leichtigkeit, mit der das Oniumion entsteht, für die Reaktivität des Halogenatoms von entscheidender Bedeutung ist, erklärt es sich von selbst, daß die α-halogenierten Amine zu den reaktionsfähigsten Halogenverbindungen gehören.

H.Böhme und Mitarbeiter[1] formulieren die α-halogenierten Amine auf Grund ihres physikalischen und chemischen Verhaltens als mesomeriestabilisierte Carbonium-Immonium-Salze. Es sind feste, salzartige Verbindungen, die in unpolaren Lösungsmitteln fast ausnahmslos schwer löslich sind und durch Wasser momentan zersetzt werden. In Analogie zu oben erwähnten Verbindungsklassen soll die genau genommen nicht richtige Bezeichnung "α-halogeniertes Amin", da sie als solche in die Literatur eingegangen ist, in den folgenden Ausführungen gebraucht werden.

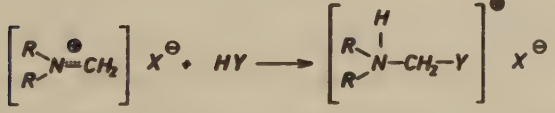
Die eleganteste Methode zur Darstellung der α-halogenierten Amine, die erstmals H.Böhme und E.Mundlos[2] isolierten, und deren Gewinnung in einer Reihe von Arbeiten[3-6] verbessert wurde, besteht in der Spaltung von Aminalen (3) mit Carbonsäurehalogeniden[5,6], wobei die Carbimmonium-Salze in analysenreiner Form und nahezu quantitativer Ausbeute anfallen.

(3) (2b)

1) H.Böhme, E.Mundlos u. O.E.Herboth, Chem.Ber. 90, 2003 (1957)
2) Dtsch.Bundes-Pat. 951 269 (1954), Farbwerke Hoechst AG; Chem.Zbl. 1957, 10335
3) H.Böhme, W.Lehners u. G.Keitzer, Chem.Ber. 91, 340 (1958)
4) H.Böhme u. E.Ellenberg, Chem.Ber. 92, 2976 (1959)
5) H.Böhme u. K.Hartke, Chem.Ber. 93, 1305 (1960)
6) K.Hartke, Diss.Marburg 1959

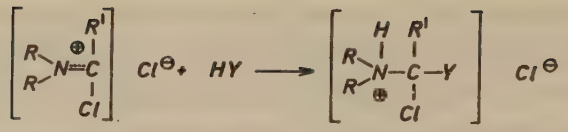
Amidchloride, die sich von N-disubstituierten Carbonsäureamiden ableiten, sind von O.Wallach[7] bereits 1882 dargestellt und, obwohl sie zu den reaktionsfähigsten Carbonsäureabkömmlingen gehören, erst in dem letzten Jahrzehnt der präparativen organischen Chemie nutzbar gemacht worden. O.Wallach und spätere Bearbeiter gebrauchten die unpolare Formel (1c), während besonders Z.Arnold[8] die Ionenformeln (2c) annimmt. Viele Amidchloride sind feste Substanzen und in unpolaren Lösungsmitteln unlöslich.

So gesehen, erkennt man leicht die nahe Verwandtschaft der α-halogenierten Amine und der Amidchloride, denn beide Verbindungsklassen nehmen begierig nucleophile Reagentien in der Weise auf, daß der nucleophile Partner an den Carboniumkohlenstoff tritt. Allerdings ist das Primärprodukt (5) der Amidchloride (2c) im Gegensatz zu dem (4) der α-halogenierten Amine (2b) nicht immer stabil.



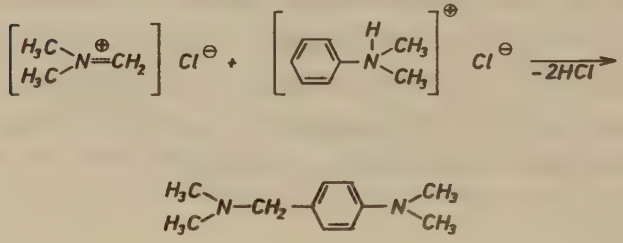
(2b) (4)

7) O.Wallach u. Kamensky, Liebigs Ann.Chem. 214, 234 (1882)
8) Z.Arnold, Chem.Listy 52, 2013 (1958) bzw. Collect. czechoslov.chem.Commun. 24, 4048 (1959)



(2c) (5)

H.Böhme und Mitarbeiter[9] erhielten mit tertiären aromatischen Aminen eine Aminomethylierung des Kerns (6), wenn sie beispielsweise N-Chlormethyl-dimethylamin mit Dimethylanilin-hydrochlorid umsetzten.

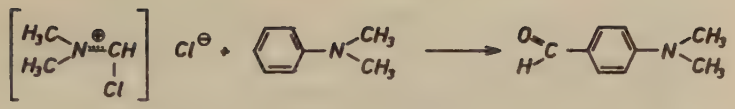


(6)

In Analogie dazu verläuft in Modifizierung der Vilsmeier-Reaktion die Umsetzung von Dimethylformamidchlorid mit Dimethylanilin zum p-Dimethylaminobenzaldehyd (7) [10].

---

9) H.Böhme, E.Mundlos, W.Lehners u. O.E.Herboth, Chem.Ber. 90, 2008 (1957)
10) H.H.Bosshard u. Hch.Zollinger, Helv.chim.Acta 42 1659 (1959)



(7)

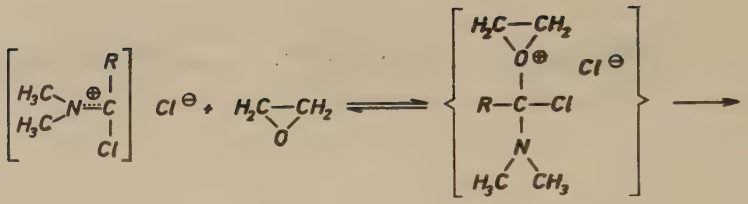
2.0. α-Chlorierte Amine und cyclische Äther

Im Jahre 1965 berichteten Y. Ito und Mitarbeiter[11] über Reaktionen von Amidchloriden mit cyclischen Äthern. Danach reagieren die Dimethylamidchloride der Ameisen- und Propionsäure bereits bei Raumtemperatur mit Oxiranen, Oxetan und Tetrahydrofuran unter Öffnung des Ringes und nach anschließender Hydrolyse zu den entsprechenden ω-Chloralkylestern (10).

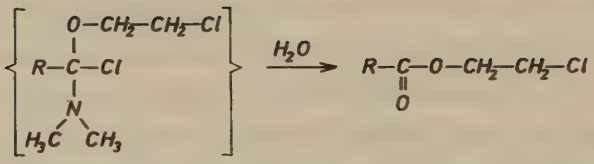
Als möglicher Reaktionsweg wird zunächst ein elektrophiler Angriff des Carboniumkohlenstoffs auf ein freies Elektronenpaar des Sauerstoffs angenommen. Das gebildete Oxoniumion (8) geht dann unter Ringöffnung in das Zwischenprodukt (9) über, aus dem bei der folgenden Hydrolyse die genannten Reaktionsprodukte entstehen.

---

11) Y. Ito, S. Katsuragawa, M. Okano u. R. Oda, Tetrahedron Letters (London) 1965, 1321

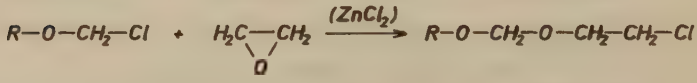


(8)



(9) (10)

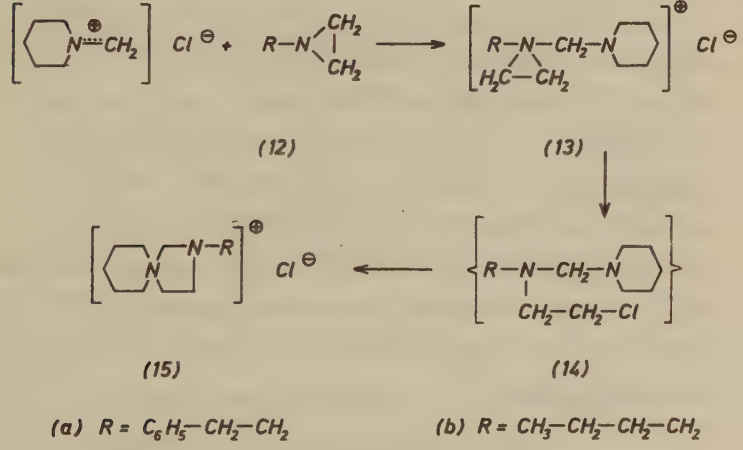
Die ebenfalls als starke elektrophile Reagentien bekannten α-chlorierten Äther führen in Gegenwart von Zinkchlorid mit Äthylen- bzw. Propylenoxid in analoger Weise unter Ringöffnung zu ß-Chloralkylformalen (11) bzw. -acetalen[12].



(11)

12) B.A.Arbusow u. O.N.Nuretdinowa, Isvest.Akad.Nauk SSSR, Ser.chim. 1964, 836-40

Derartige Ringöffnungen mit Aziridinen und α-chlorierten Aminen sind erstmals von H.Böhme und H.Orth[13] durchgeführt worden. Sie erhielten aus N-(β-Phenyl-äthyl)-aziridin (12a) und N-Chlormethyl-piperidin das stabile monoquartäre Imidazolidiniumsalz (15a), wobei die Zwischenstufen (13a) und (14a) durchlaufen werden. Wenn die Autoren vom N-Butyl-aziridin (12b) ausgingen, so konnte das Primär-



(12) (13) (15) (14)

(a) R = $C_6H_5-CH_2-CH_2$ (b) R = $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2$

produkt (13b) als farblose, stark hygroskopische, instabile Substanz isoliert werden.

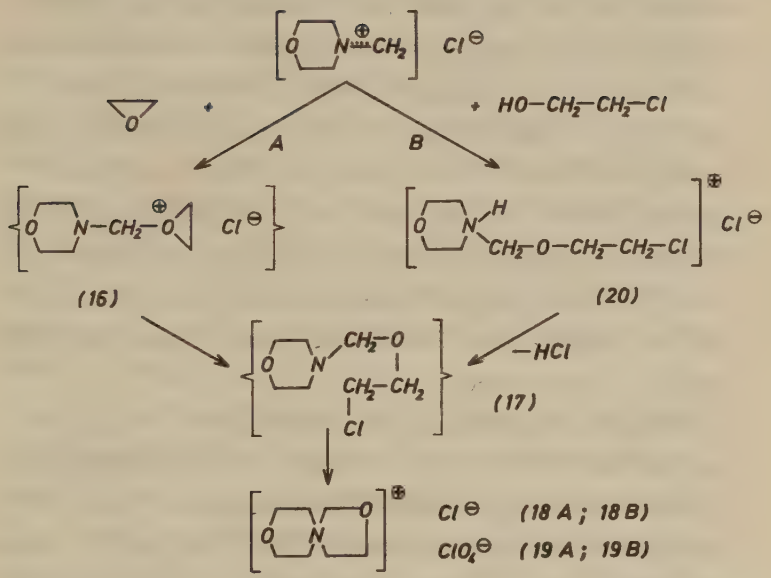
13) H.Böhme u. H.Orth, Chem.Ber. 99, 2842 (1966)

2.1. α-Chlorierte Amine und Oxirane

Es bestand nun Interesse daran zu erfahren, in welcher Weise α-chlorierte Amine mit Äthylenoxiden reagieren.

Bedingt durch die im Dreiring herrschende Spannung sind Oxirane im Vergleich zu höheren homologen Oxaverbindungen äußerst reaktionsfähige Substanzen, weshalb sie auch von den verschiedensten Reagentien im allgemeinen sehr leicht aufgespalten werden.

Nach den vorangegangenen Ausführungen sollte man entweder unter Ringöffnung zu N-(2-Chloralkoxymethyl)-aminen (17) oder nach Recyclisierung zu quartären Oxazolidiniumsalzen (18) gelangen. Der erste Schritt der Reaktion (Weg A) ließe sich damit erklären, daß der Carboniumkohlenstoff an ein freies Elektronenpaar des Sauerstoffs tritt unter Bildung des Oxoniumions (16), aus dem sich unter Ringöffnung das Zwischenprodukt (17)[11] bildet, das durch anschließenden Ringschluß das quartäre Salz (18) ergibt[13].



2.1.1. Umsetzungen von N-Chlormethyl-morpholin mit Äthylenoxid bzw. Äthylenchlorhydrin.

Versetzte ich eine Suspension von N-Chlormethyl-morpholin in Methylenchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß mit Äthylenoxid, so bekam ich nach 24-stündigem Rühren bei 0-5° C einen farblosen, stark hygroskopischen Kristallbrei, der noch α-chloriertes Amin enthielt, wie der positive Formaldehydnachweis und die Chloridtitration lehrten. Nach dem Eindampfen der Mutterlauge hinterblieben auch hygroskopische Kristalle und keine flüssige Phase, wie

man bei der Bildung eines N-(2-Chloräthoxymethyl)-amins erwarten sollte. Es mußte somit das quartäre Salz entstanden sein. Dieses sollte im Gegensatz zum α-chlorierten Amin in Wasser beständig sein und ein schwerlösliches Perchlorat bilden, während das sekundäre Amin als Hydrolyseprodukt des α-chlorierten Amins ein leicht lösliches Perchlorat gibt und auf diese Weise leicht abzutrennen ist. Tatsächlich fielen beim Versetzen der wäßrigen Lösung mit einer Natriumperchloratlösung farblose Kristalle aus, die sich aus Wasser umkristallisieren ließen. Ihnen müßte die Struktur (19A) zukommen.

Wenn die Reaktion auf dem gleichen Wege (Weg A) wie mit Aziridinen[13] abläuft, so sollte durch Umsetzung mit Äthylenchlorhydrin sowohl der Reaktionsweg als auch die Konstitution von (19) zu beweisen sein. Denn aus α-chlorierten Aminen und Alkoholen lassen sich die Hydrochloride der Dialkylaminomethyl-äther darstellen[14], aus denen mit einer Base die freien α-Aminoäther sehr gut zugänglich sind.

Auf diese Weise wäre es möglich, das in der ersten Reaktionsstufe entstandene Hydrochlorid des N-(2-Chloräthoxymethyl)-morpholins (20) infolge Protonisierung des Stickstoffs an der Cyclisierung zunächst zu hindern und damit abzufangen. Die in Freiheit gesetzte Base (17) sollte dann, in ein geeignetes Lösungsmittel überführt, durch Ringschluß das darin schwerlösliche Oxazolidiniumsalz (18B) bilden.

---

14) H.Böhme u. K.Hartke, Chem.Ber. 96, 604 (1963)

Setzte ich N-Chlormethyl-morpholin in Acetonitril mit Äthylenchlorhydrin bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Feuchtigkeit um, so war das Hydrochlorid (20) zu isolieren. Die erhaltenen Kristalle waren derart hygroskopisch, daß keine exakten Einwaagen für eine C,H-Bestimmung gemacht werden konnten. An Hand der Chloridbestimmungen und des bekannten Reaktionsweges[14] kann jedoch kein Zweifel an der richtigen Strukturzuordnung bestehen. Löst man nämlich (20) in Wasser, so ist 1 Mol Chloridionen zu titrieren, während man nach Erhitzen unter Zugabe von Lauge ein weiteres Mol Chloridionen erfaßt.

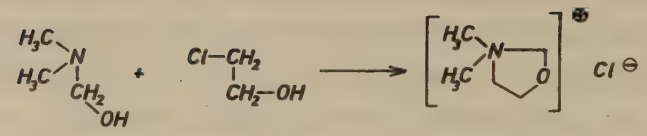
Die aus (20) erhaltene Base (17) wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und unter Feuchtigkeitsausschluß stehen gelassen. Die vollkommen klare Lösung trübte sich bereits nach wenigen Minuten, und nach mehreren Stunden konnte das Chlorid (18B) gewonnen werden. Die farblosen, hygroskopischen Kristalle ließen sich in das luftbeständige Perchlorat (19B) überführen.

Die Identität der nach Weg A und B gewonnenen Oxazolidiniumperchlorate (19A) und (19B) ließ sich eindeutig durch Elementaranalyse, Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum nachweisen.

Derartige Salze waren zu Beginn dieser Untersuchungen meines Wissens kaum bekannt. Ewins[15] erhielt bereits 1914 das 3,3-Dimethyloxazolidinium-chlorid (21) aus Dimethylaminomethanol und Äthylenchlorhydrin.

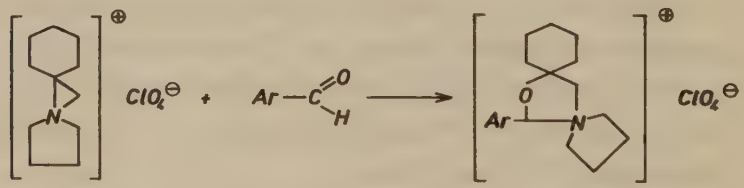
---

15) Ewins, Biochem.J., 8, 370 (1914)

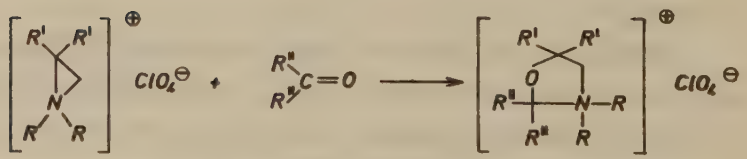


(21)

N.J.Leonard und Mitarbeiter[16,17] beschreiben eine größere Zahl von Oxazolidiniumperchloraten (23) bzw. (25), die sie durch Umsetzung von Aziridiniumperchloraten (22) bzw. (24) mit aromatischen Aldehyden bzw. acyclischen, cyclischen und aromatischen Ketonen unter Einbau der Carbonylgruppe erhielten.



(22) (23)



(24) (25)

16) N.J.Leonard,E.F.Kiefer u. L.E.Brady, J.org.Chem. 28, 2850 (1963)

17) N.J.Leonard,J.V.Paukstelis u. L.E.Brady,ibid.29,3383 (1964)

Nach meinen ersten Umsetzungen erhielt ich jedoch Kenntnis von einer kurz zuvor erschienenen, umfangreichen Arbeit von B.C.Cossar und D.D.Reynolds[18], nach der unter anderen die geschilderten Oxazolidiniumsalze auf einem anderen Wege gewonnen worden waren. Durch Umsetzung von N-(Alkoxymethyl)-aminen (26) mit ω-Halogenalkoholen (27) sollten die entsprechenden N-(ω-Halogenalkoxymethyl)-amine (28) dargestellt werden. Diese unterliegen aber sofort einer intramolekularen Quarternierung, wenn n=2 oder 3 ist, während bei n > 3 die N-(ω-Halogenalkoxymethyl)-amine entstehen.

(26) (27) (28)

X = Cl oder Br

Die Perchlorate (19A) und (19B) erwiesen sich nach dem Schmelzpunkt mit dem Präparat dieser Autoren als identisch. Darüber hinaus war es mir möglich, das auf dem Wege B anfallende Hydrochlorid (20) als Zwischenstufe zu isolieren, und die intramolekulare Quarternierung der daraus erhaltenen Base zu verfolgen, womit der Reaktionsweg geklärt werden konnte.

---

18) J.Heterocyclic Chem. 2, (4), 430-440 (1965)

2.1.2. Umsetzungen α-chlorierter Amine mit Epichlorhydrin bzw. α-Dichlorhydrin.

Von besonderem Interesse schien nun die Frage zu sein, in welcher Weise unsymmetrisch substituierte Oxirane von α-chlorierten Aminen gespalten werden. Am Beispiel des Epichlorhydrins sollte der Oxirantyp mit einem elektronenanziehenden Substituenten näher betrachtet werden.

Die wegen der Spannung des dreigliedrigen Ringes von vornherein gelockerten Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen werden durch die Positivierung des Epoxidsauerstoffs bei der elektrophilen Ringöffnung noch zusätzlich abgeschwächt, wodurch an sich die Spaltung des Ringes am sekundären Kohlenstoffatom gefördert wird. Durch einen elektronensaugenden Substituenten wird aber dieser Einfluß des elektrophilen Agens wieder kompensiert, so daß letzten Endes der Angriff auf das primäre Kohlenstoffatom begünstigt wird[19,20] (Fig. 1) +).

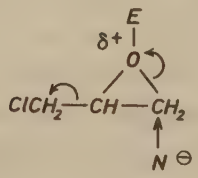
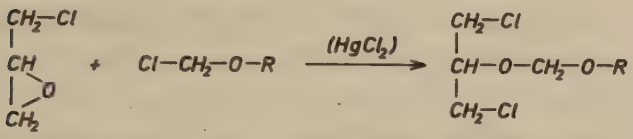


Fig. 1

19) L.Smith u. S.Skyle, Acta chem.scand. 5, 1415 (1951); C.A. 47, 101 (1953)
20) J.D.Ingham u. P.L.Nichols, J.Amer.chem.Soc.76, 4477 (1954)
+) F.Fischer, Z.Chem. 2, 299 (1962), verändert

So können nach L.B.Blanchard[21] durch Reaktion von α -chlorierten Äthern mit Epichlorhydrin in Gegenwart von Quecksilber(II)-chlorid Alkyl-1,3-dichlorisopropylformale (29) erhalten werden.



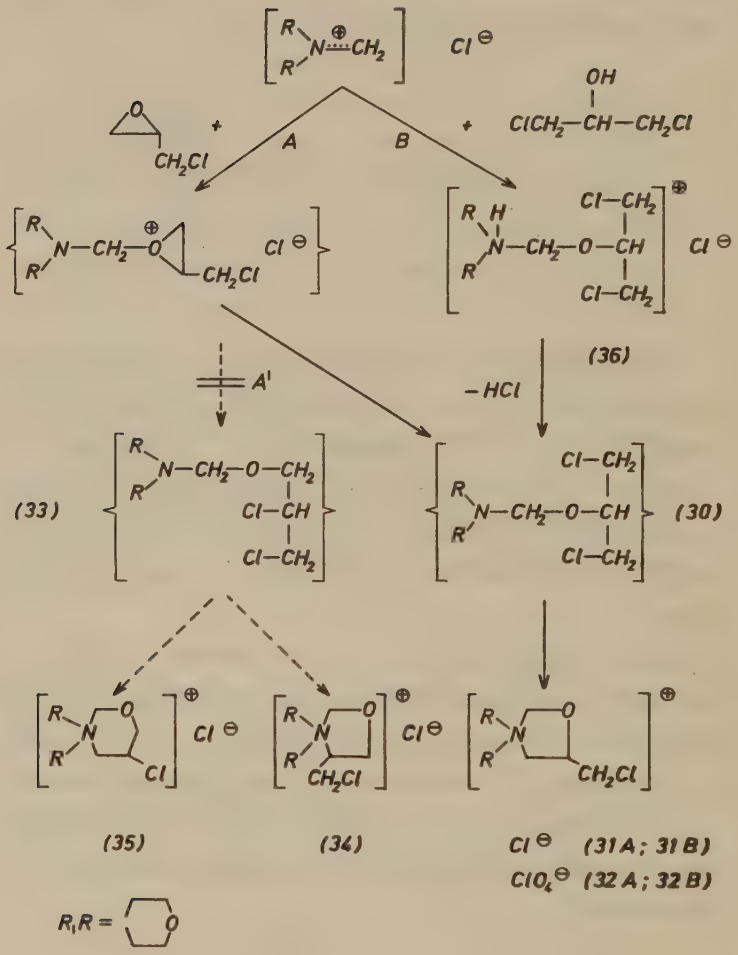
(29)

Analog müßte ein α -chloriertes Amin mit Epichlorhydrin über das entsprechende N,O-Acetal (30) zum quartären Oxazolidiniumsalz (31A) reagieren (Weg A). Auf dem Wege A' müßte der Angriff am weniger wahrscheinlichen sekundären Kohlenstoffatom erfolgen, was über das N,O-Acetal (33) zu zwei weiteren Konstitutionsisomeren (34) bzw. (35) führen würde.

Wurde eine Suspension von N-Chlormethyl-morpholin in Acetonitril mit Epichlorhydrin bei Raumtemperatur 24 Stunden lang unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt, so schieden sich nach Einengen der entstandenen Lösung farblose Kristalle ab. Das hygroskopische Salz (31A) ließ sich mit wäßriger Natriumperchloratlösung in das beständige Perchlorat (32A) überführen.

---

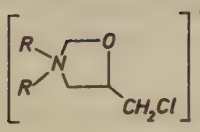
21) Bull.soc.chim. 39, 1263 (1926)


A
B
A'
- HCl
(36)
(33)
(30)
(35)
(34)
Cl⊖ (31A ; 31B)
ClO4⊖ (32A ; 32B)
R,R =

Wenn die Ringöffnung in der diskutierten Weise (Weg A) erfolgt war, so müßte es analog dem Äthylenoxid möglich sein, durch Umsetzung mit α-Dichlorhydrin (Weg B) Reaktionsweg und Konstitution zu beweisen. Über das äußerst hygroskopische Hydrochlorid (36) konnte das Chlorid (31B) gewonnen und in das Perchlorat (32B) umgewandelt werden.

Die auf Weg A und B dargestellten Perchlorate (32A) und (32B) zeigten keine Schmelzpunktsdepression. Außerdem ist das Chlorid (31) beschrieben[18] und zeigte keine Abweichung vom Schmelzpunkt, so daß die Bildung einer einheitlichen Verbindung mit hinreichender Sicherheit angenommen werden kann.

Ähnlich dem N-Chlormethyl-morpholin reagieren auch andere α-chlorierte Amine mit Epichlorhydrin. Folgende Verbindungen wurden außerdem synthetisiert, die bis auf das Dimethylderivat ebenfalls schon bekannt[18] sind.



R_1R = ⬡ ; X = Cl (37)

R_1R = □ ; X = Cl (38)

$R_1R = CH_3$; X = Cl (39)

X = ClO_4 (40)

Unsymmetrische Oxirane mit einem elektronenanziehenden Substituenten vom Typ des Epichlorhydrins werden also von α-chlorierten Aminen in der Weise gespalten, daß die Öffnung des Epoxidringes in Übereinstimmung mit der Theorie scheinbar ausnahmslos am primären Kohlenstoffatom erfolgt. Diese Reaktion, die große Variationsmöglichkeiten zeigt, führt letzten Endes zu 5-substituierten Oxazolidiniumsalzen.

Da die Umsetzungen mit Epichlorhydrin zu gut kristallisierenden Produkten führten, wurde darauf verzichtet, das als zweites Spaltprodukt bei der Darstellung der α-chlorierten Amine anfallende Säureamid vorher abzutrennen, weil es relativ inert und reaktionsträge ist. Wenn ich von vorher sorgfältig destillierten Ausgangsprodukten ausging, so erhielt ich in hohen Ausbeuten (70 - 80 % d.Th.) sofort analysenreine Substanzen.

2.1.3. Umsetzungen von α-chlorierten Aminen mit Styroloxid bzw. 2-Brom-1-phenyl-äthanol-(1) und 2-Chlor-2-phenyl-äthanol-(1).

Am Beispiel des Styroloxids wurde der Oxirantyp mit einem ungesättigten Substituenten untersucht. Wie beim Epichlorhydrin bereits ausgeführt, kommt es bei der Umsetzung mit elektrophilen Agentien zu einer Förderung der Ringöffnung am sekundären Kohlenstoffatom. Im Falle des Styroloxids ist nun eine Mesomeriestabilisierung der durch

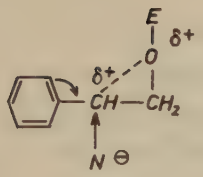


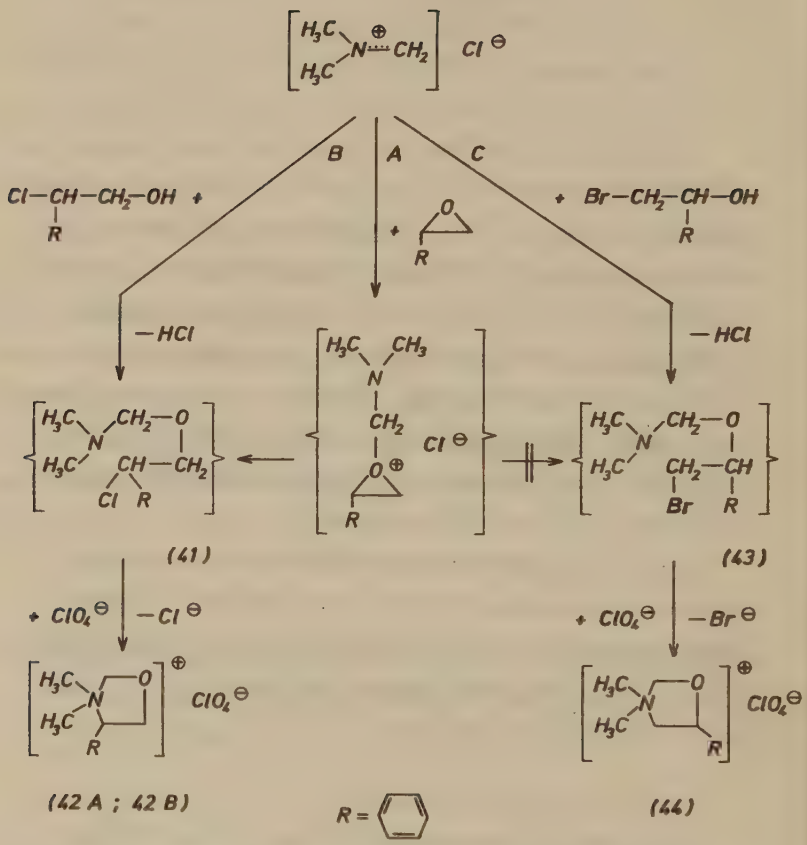
Fig. 2

das elektrophile Agens hervorgerufenen größeren positiven Ladung an dieser Stelle im Übergangszustand möglich, was zu einer bevorzugten Öffnung des Epoxidringes in Benzylstellung führt[22,23] (Fig. 2) +). Verschiedene Autoren [23,24] gelangten bei ähnlichen Reaktionen zu Isomerengemischen wechselnder Zusammensetzung, so daß es einer genauen Prüfung der Reaktionsprodukte aus α-chloriertem Amin und Styroloxid bedurfte, um eine endgültige Entscheidung über die Konstitution treffen zu können.

Da die sehr hygroskopischen Oxazolidinium-chloride schlecht kristallisierten und daher unsauber anfielen, wurden sie sofort in die beständigen Perchlorate überführt. Diese Verbindungen sind, soweit mir bekannt, noch nicht in der Literatur beschrieben.

---

22) T.W.Campbell, S.Linden, S.Godshalk u. W.G.Young J.Amer.chem.Soc. 69, 880 (1947)
23) C.O.Guss, H.R.Williams u. L.H.Jules, ibid. 73, 1257 (1951)
24) D.Peters u. N.Kharasch, J.org.Chem. 21, 590 (1956)
+) vgl. Anm. S.14


B
A
C
−HCl
−HCl
(41)
(43)
+ ClO4⊖
−Cl⊖
+ ClO4⊖
−Br⊖
(42 A ; 42 B)
R =
(44)

N-Chlormethyl-dimethylamin wurde mit Styroloxid umgesetzt und ein gut kristallisierendes Perchlorat (42A) erhalten (Weg A). Bei der Darstellung der Konstitutionsisomeren (42B) und (44) verzichtete ich auf die Isolierung der Hydrochloride von (41) und (43). Ich fügte zu den Reaktionsmischungen aus N-Chlormethyl-dimethylamin und 2-Chlor-2-phenyl-äthanol-(1) (Weg B) bzw. 2-Brom-1-phenyl-äthanol-(1) (Weg C) Triäthylamin[14] und behandelte die anfallenden Salzgemische mit wäßriger Natriumperchloratlösung. Dieses Verfahren führte zu erheblich höheren Ausbeuten (80 - 90 % d.Th.) als der verlustreichere Zwei-Stufen-Prozeß (ca. 20 % d.Th.).

Bereits die Mischschmelzpunkte machten die Struktur (42) für die auf Weg A gewonnene Verbindung (42A) wahrscheinlich, denn diese zeigten mit der auf Weg B synthetisierten Substanz (42B) keine, mit dem auf Weg C dargestellten Präparat (44) eine beträchtliche Depression.

Dieses vorläufige Ergebnis ließ sich durch die NMR-Spektroskopie untermauern. Wie Fig.3 zeigt, ergeben die Verbindungen (42A) und (42B) identische NMR-Spektren. Bemerkenswert ist, daß die Protonen der beiden N-ständigen CH_3-Gruppen als zwei scharfe Singuletts mit einer Differenz zwischen den Signalen von 30 Hz erscheinen. Der große Unterschied in der chemischen Verschiebung kann mit der verschiedenen Abschirmung durch den Phenylring[25] erklärt werden, welcher in der Größenordnung von 42 Hz (in CH_2Cl_2 gemessen) bei ähnlichen quartären Oxazolidinium-perchloraten

25) L.M.Jackman, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, Inc., New York, 1959, S.18

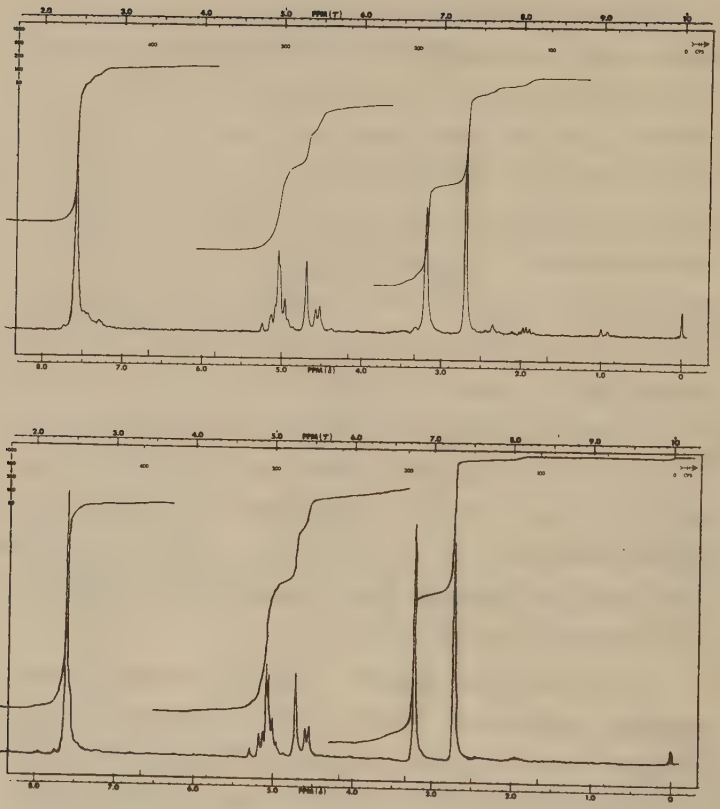
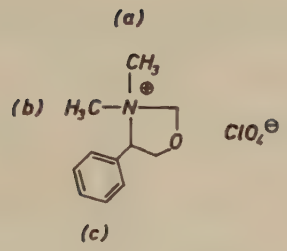


Fig. 3

Oberes NMR-Spektrum: 3,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolidinium-perchlorat (42A)

Unteres NMR-Spektrum: (beide in CD_3CN) 3,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolidinium-perchlorat (42B)



mit einem Benzolkern in α-Stellung zum quartären Stickstoff beschrieben ist[26]. Die zum Phenylring cis-ständige CH_3-Gruppe H_a erfährt eine stärkere Abschirmung und damit eine größere diamagnetische Verschiebung als die trans-ständige CH_3-Gruppe H_b. Das Singulett bei 2,70 ppm (3H)+) ist somit der ersteren, das Singulett bei 3,20 ppm der letzteren zuzuordnen. Die Aromatenprotonen H_c absorbieren als Singulett bei 7,60 ppm (5H), während die Protonen des Oxazolidinringes zwei von ca. 5,3 - 4,85 ppm (3H) und von ca. 4,75 - 4,5 ppm (2H) reichende Multipletts bilden.

---

26) s. 17): S.3385

+) Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian 60 MHz Spektrometer mit Tetramethylsilan als inneren Standard gemessen.
Die Signallagen werden in der δ-Skala angegeben und alle chemischen Verschiebungen in ppm vom Signal des TMS aus gezählt.

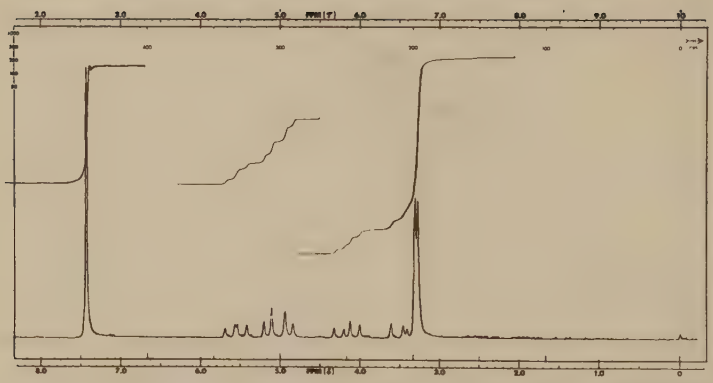
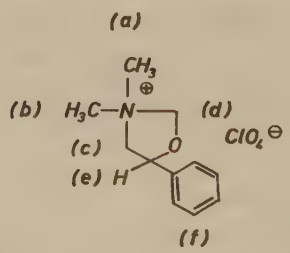


Fig. 4

NMR-Spektrum von: 3,3-Dimethyl-5-phenyl-oxazolidinium-perchlorat (44)
(in CD_3CN)



Das NMR-Spektrum von (44), welches in Fig.4 wiedergegeben ist, unterscheidet sich deutlich von den Spektren der Konstitutionsisomeren (42A) und (42B). Die Protonen der beiden CH_3-Gruppen H_a und H_b am quartären Stickstoff treten als zwei eng beieinander liegende Singuletts bei

3,28 ppm bzw. 3,32 ppm in Erscheinung, wobei der Unterschied in der chemischen Verschiebung nur 2 Hz beträgt. Die Methylenprotonen H_c in Nachbarstellung zum Phenylkern bilden mit dem Methinproton H_e ein ABX-System[27]. Dabei ist wahrscheinlich eine Bande einer der beiden Quartetts des AB-Teiles in dem Signal für die CH_3-Gruppen enthalten, denn die Fläche über diesen Signalen entspricht 7 Protonen. Die beiden Protonen H_d der CH_2-Gruppe zwischen Stickstoff und Sauerstoff erscheinen als AB-Quartett bei 5,02 ppm (2H; J = 6 Hz), wie es für ähnliche Verbindungen bereits beschrieben ist[28]. Die Phenylprotonen H_f werden als Singulett bei 7,43 ppm (5H) beobachtet.

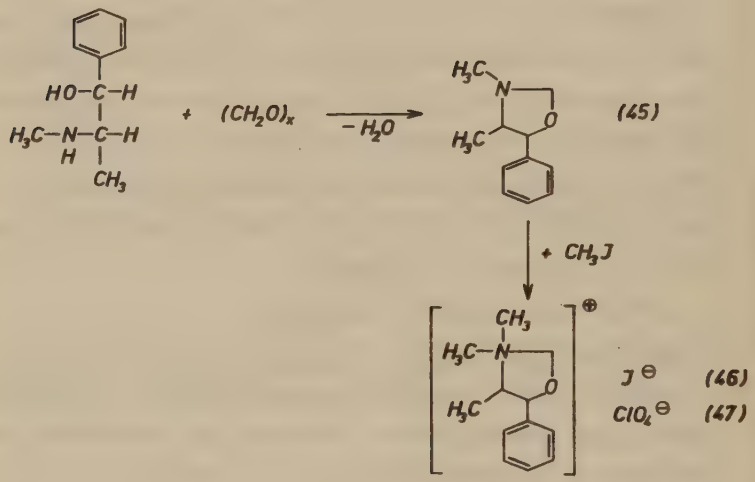
Als Vergleichs- und Bezugssubstanz zur Deutung der beschriebenen NMR-Spektren stellte ich mir mit dem 3,3,4-Trimethyl-5-phenyl-oxazolidinium-perchlorat (47) eine Verbindung her, von der ich ein einfaches und übersichtliches NMR-Spektrum erwarten durfte, und die zugleich den Typ eines der diskutierten Isomeren repräsentiert. Obwohl das Salz noch nicht beschrieben ist, ist der Weg bis zur Quarternierung bekannt, so daß an ihrer Konstitution kein Zweifel besteht.

Aus l-Ephedrin und Paraformaldehyd wurde durch eine intramolekulare Mannich-Kondensation das 3,4-Dimethyl-5-phenyl-oxazolidin (45)[29] dargestellt, welches mit Methyl-

---

27) H.Suhr, "Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie", Springer-Verlag 1965, S.63-67
28) A.Cerutti u. H.Schmid, Helv.chim.Acta 45, 1995 (1962)
29) H.Pfanz u. G.Kirchner, Liebigs Ann.Chem. 614, 149 (1958)

jodid das Methojodid (46) ergab. Da dieses sich im Licht gelb färbte, überführte ich es in das beständige Perchlorat (47).



Das in Fig.5 abgebildete NMR-Spektrum von (47) zeigt für die beiden N-ständigen CH_3-Gruppen H_a und H_b zwei voneinander getrennte Singuletts bei 3,08 ppm (3H) und bei 3,30 ppm (3H) mit einem Unterschied in der chemischen Verschiebung von 13 Hz. Diese im Vergleich zu (44) größere Differenz dürfte durch die zusätzliche CH_3-Gruppe am C-4 hervorgerufen sein. Das Singulett bei 7,55 ppm (5H) wird den Aromatenprotonen H_g zugeordnet, während das AB-Quartett der Methylenprotonen H_e (2H; J = 6 Hz) ähnlich wie in

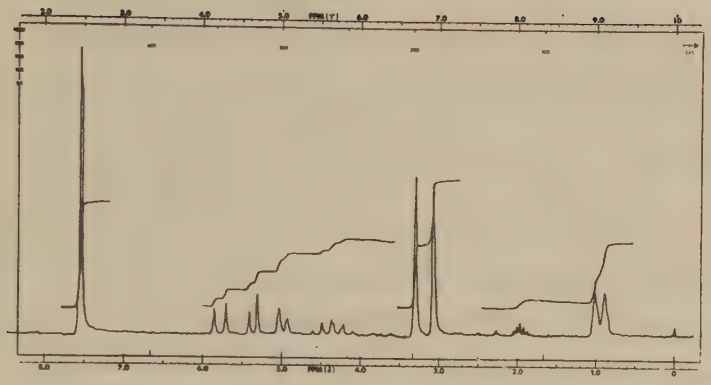
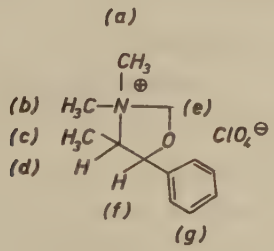


Fig. 5

NMR-Spektrum von: 3,3,4-Trimethyl-5-phenyl-oxazolidinium-perchlorat (47)
(in CD_3CN)

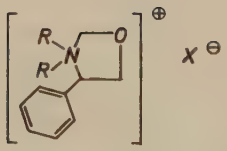


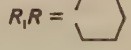
Verbindung (44) bei 5,16 ppm zentriert ist. Die noch verbleibenden Protonen geben infolge Kopplung untereinander folgende Signale. Das Dublett bei 0,94 ppm (3H) wird der Methylgruppe H_c zugeschrieben, das Proton H_d als ein Oktett bei ca. 4,3 ppm (1H) beobachtet, und das Proton H_f bildet

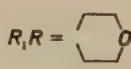
ein Dublett bei 5,80 ppm (1 H).

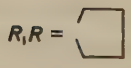
Durch Vergleich mit (47) läßt sich also zeigen, daß die Spaltung von Styroloxid mit α-chlorierten Aminen zu Oxazolidiniumsalzen führt. Die weiteren Ergebnisse der NMR-Untersuchungen machen es sehr wahrscheinlich, daß es sich bei dem gebildeten quartären Salz um eine einheitliche Verbindung handelt. Denn die identischen NMR-Spektren von (42A) und (42B) schließen ein Isomerengemisch aus, während die charakteristische diamagnetische Verschiebung der zum Phenylring cis-ständigen Methylgruppe das Konstitutionsisomere mit dem Aromaten in α-Stellung zum quartären Stickstoffatom beweist.

Um das α-chlorierte Amin zu variieren, führte ich weitere Umsetzungen mit N-Chlormethyl-piperidin, N-Chlormethyl-morpholin, N-Chlormethyl-pyrrolidin und Styroloxid durch, die zu folgenden Verbindungen führten.









2.2. Umsetzungen von N-Chlormethyl-morpholin mit Oxetan bzw. 3-Chlor-propanol-(1).

Die Reaktionsfreudigkeit der Oxirane, welche durch die im Dreiring herrschende Spannung bedingt ist, findet sich, wenngleich in abgeschwächtem Maße, auch noch im Vierring des Oxetans. Wie aus NMR-Messungen gefolgert werden muß, weist der Oxetanring eine ungewöhnliche Elektronenverteilung auf, bei der die Elektronendichte am Sauerstoff höher bzw. an den Ringkohlenstoffatomen niedriger als an den entsprechenden Stellen in anderen Äthern, vor allen im Äthylenoxid ist. Daher geht das Oxetan viele von den für Oxirane typischen Reaktionen ein, weil die geringere Ringspannung durch die höhere Basizität besonders bei säurekatalysierten Ringöffnungsreaktionen weitgehendst kompensiert wird[30].

Analog den Reaktionen α-chlorierter Amine mit Oxiranen sollte man somit bei Umsetzungen mit Oxetanen unter Ringöffnung zu N-(3-Chloralkoxymethyl)-aminen gelangen. Wie kürzlich beschrieben worden ist[18], sind diese ebenfalls instabil und gehen sofort unter intramolekularer Quarternierung in Tetrahydro-oxaziniumsalze über.

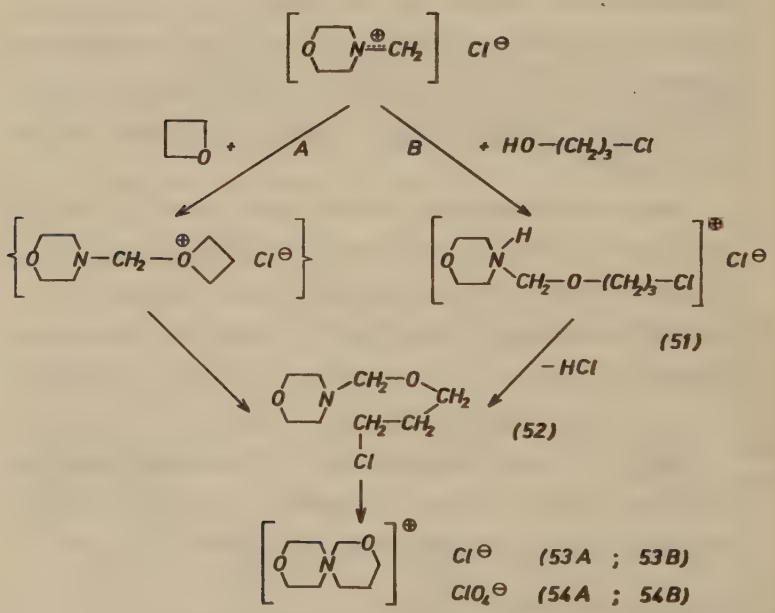
Rührte ich eine Suspension von N-Chlormethyl-morpholin in Acetonitril mit Oxetan 24 Stunden lang unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur, so wurden über zwei

---

30) S.Searles, Jr. in A.Weissberger, "Heterocyclic Compounds with Three- and Four-Membered Rings", Part 2, J.Wiley & Sons, Inc., New York, 1964

Drittel des eingesetzten α -chlorierten Amins zurückgewonnen. In einer Ausbeute von nur wenigen Prozenten wurde das quartäre Salz (54A) als Perchlorat[18] isoliert.

Ein zweiter Versuch, bei dem die Reaktionsmischung 2 1/2 Stunden bei 50° C gehalten wurde, lieferte nur etwa die Hälfte des α -chlorierten Amins zurück. Aus dem Filtrat wurden eine ätherlösliche und eine in Äther unlösliche Phase erhalten. Letztere löste sich leicht in Wasser und gab mit wäßriger Natriumperchloratlösung das Perchlorat (54A) in 17 % Ausbeute. Aus der ätherischen Lösung fielen nach



mehrtägigem Stehenlassen unter wasserfreien Bedingungen farblose Kristalle aus. In einer Ausbeute von wenigen Prozenten konnte eine hygroskopische Substanz isoliert werden, deren Elementaranalyse für das Chlorid (53A) zutraf.

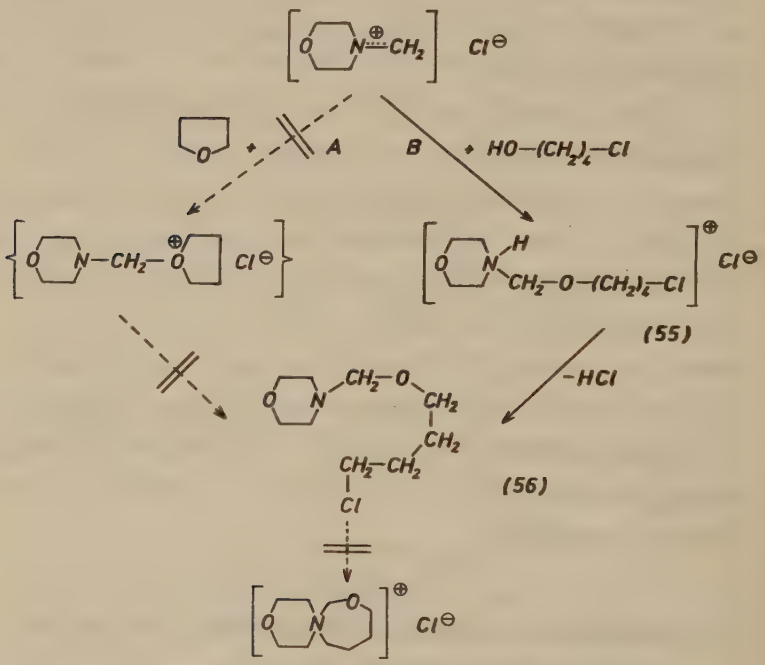
Offensichtlich reagieren Oxetan und α-chloriertes Amin wesentlich träger miteinander, andererseits erfolgt auch der Ringschluß erheblich langsamer als bei den N-(2-Chloralkoxymethyl)-aminen.

Dieses Ergebnis ließ sich sehr gut durch Umsetzung von N-Chlormethyl-morpholin mit 3-Chlor-propanol-(1) reproduzieren. Die aus dem Hydrochlorid (51) in Freiheit gesetzte Base (52) bildete ein farbloses, in Äther lösliches Öl, aus dem sich nach mehrtägigem Stehenlassen farblose, ätherunlösliche Kristalle ausschieden. Erst nach 14 Tagen war nahezu das gesamte Öl kristallin erstarrt, und es wurde das Chlorid (53B) als hygroskopische Substanz gewonnen. Das daraus erhaltene Perchlorat[18] (54B) zeigte mit (54A) keine Schmelzpunktsdepression, und beide ergaben ein identisches IR-Spektrum.

2.3. Umsetzungen von N-Chlormethyl-morpholin mit Tetrahydrofuran bzw. 4-Chlor-butanol-(1).

Im Gegensatz zum Oxiran und Oxetan setzt das Tetrahydrofuran mit seiner nur noch sehr geringen Spannung im Ring dem Angriff einwirkender Reagentien eine gewisse Beständigkeit entgegen und kann in dieser Beziehung mit den offenkettigen Äthern verglichen werden.

So ließ sich eine Suspension von N-Chlormethyl-morpholin in sorgfältig gereinigtem, wasserfreiem Tetrahydrofuran mehrere Tage unter Rückfluß erwärmen, ohne daß eine Veränderung oder Reaktion eintrat, so daß α-chlorierte Amine in Tetrahydrofuran bereitet werden könnten.



Die Umsetzung mit 4-Chlor-butanol-(1) führte zum Hydrochlorid (55), einer hygroskopischen Substanz, aus der sich die Base (56) als ein zähes Öl isolieren ließ. Dieses bildete weder nach wochenlangem Stehenlassen unter Cyclisierung ein quartäres

Salz, was mit den Ergebnissen von B.C.Cossar und D.D.Reynolds[18] übereinstimmt, noch ließ es sich im Feinvakuum destillieren, da es bereits bei erhöhter Temperatur vollständig verharzte, möglicherweise durch intermolekulare Quarternierung.

3.1. α-Chlorierte Amine und Vinyläther

Die Doppelbindung in den Vinyläthern ist der elektrophilen Addition leicht zugänglich, da sich infolge des positiven Mesomerie-Effektes der Alkoxy-Gruppe das Maximum der Elektronendichte in Richtung des Endkohlenstoffatoms verschiebt (Fig.6).

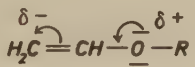
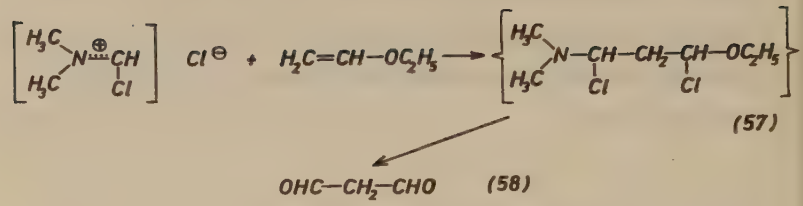


Fig. 6

So reagiert das durch hohe elektrophile Aktivität ausgezeichnete Addukt von Dimethylformamid mit Phosgen, welches wenig später als Dimethylformamidchlorid analysenrein isoliert[31] und in seinen Eigenschaften erstmals von Z.Arnold[8] beschrieben wurde, mit Vinyläthern über die Zwischenstufe (57) zu Derivaten des Malondialdehyds (58)[32].

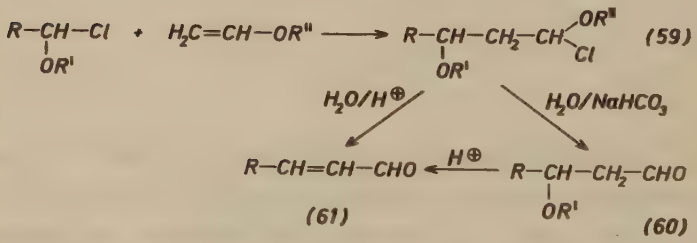
31) H.H.Bosshard, R.Mory, M.Schmid u. Hch.Zollinger, Helv.chim.Acta 42, 1653 (1959)
32) Z.Arnold u. F.Sorm, Collect.czechoslov.chem.Commun. 23, 452 (1958)



(57)

(58)

In völlig analoger Reaktion verläuft die Addition von α -chlorierten Äthern an Vinyläther, bei der die primär gebildeten α -chlorierten Äther (59) in hohen Ausbeuten erhalten werden[33]. Diese hydrolysieren je nach pH-Wert zu (60) oder (61).



(59)

(61)

(60)

33) R.J.Popowa, T.W.Protopopowa, W.S.Troitkaja u. A.P.Skoldinow, Probl.Org.Sintesa, Akad.Wiss.UdSSR, Abt.allg.u.techn.Chem. 1965, 44; C.A. 64, 9582 (1966)

3.1.1. Umsetzungen α-chlorierter Amine mit Dihydro-4H-pyran und 4,5-Dihydro-2-methylfuran.

So wie man Tetrahydrofuran und -pyran in ihrer Reaktivität mit den offenkettigen Äthern vergleichen darf, können 4,5-Dihydrofuran und Dihydro-4H-pyran auf Grund ihres reaktiven Verhaltens als cyclische Vinyläther aufgefaßt werden.

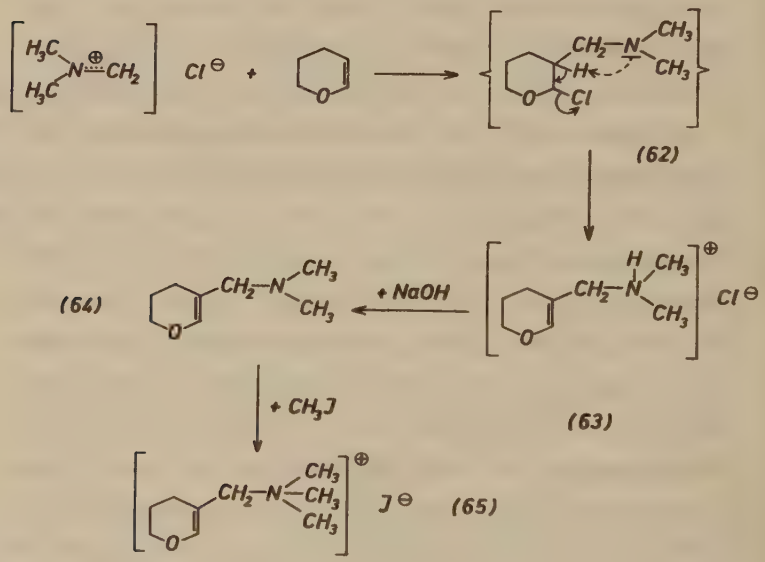
Die Reaktion α-chlorierter Amine mit Vinyläthern wurde zunächst am Beispiel von N-Chlormethyl-dimethylamin und Dihydro-4H-pyran eingehend untersucht.

Tropfte ich zu einer Suspension des α-chlorierten Amins in Methylenchlorid unter Ausschluß von Feuchtigkeit die äquimolare Menge Vinyläther, so löste sich das α-chlorierte Amin unter beträchtlicher Wärmeentwicklung auf. Aus der klaren, farblosen Lösung schieden sich beim Abkühlen luftbeständige Kristalle aus. Diese erwiesen sich als ein wasserlösliches Chlorid, dessen Elementaranalyse auf die Summenformel eines Additionsproduktes aus 1 Mol α-chloriertem Amin und 1 Mol Vinyläther zutraf. Beim Alkalisieren der wäßrigen Lösung fiel eine Aminbase aus, die sich im Wasserstrahlvakuum destillieren ließ. Durch Quarternierung mit Methyljodid konnte gezeigt werden, daß es sich um ein tertiäres Amin handelt.

Bei der Umsetzung war somit kein α-chlorierter Äther entstanden, wie ich zunächst erwartet hatte, sondern das Hydrochlorid eines tertiären Amins.

Legt man zur Aufstellung der Strukturformeln das oben zitierte Reaktionsschema zu Grunde, so würde im ersten

Reaktionsschritt ein α-chlorierter Äther als instabiles Zwischenprodukt (62) entstehen. Unter Assistenz des freien Elektronenpaares am Stickstoff wird dann vermutlich aus (62) Chlorwasserstoff unter Bildung des Hydrochlorids (63) eliminiert, das aus der Reaktionslösung auskristallisiert.



Für den zweiten Reaktionsschritt spricht die Tatsache, daß α-chlorierte Tetrahydropyrane und -furane bereits bei Raumtemperatur sehr instabil sind und leicht Chlorwasserstoff abspalten[34]. Eine weitere Ursache sehe ich darin,

34) R.Paul, Bull.Soc.chim.France (5) 1, 1397 (1934)

daß α-chlorierte Äther in Gegenwart von tertiären Aminen leicht Chlorwasserstoff abgeben und dabei in Vinyläther übergehen[35]. Da das Zwischenprodukt (62) in seinem Molekül bereits tertiäre Aminstruktur aufweist, kann man diesen zweiten Reaktionsschritt mit hinreichender Sicherheit annehmen.

Die Strukturen (63) und (64) lassen sich an Hand von IR- und NMR-Spektren vollkommen bestätigen.

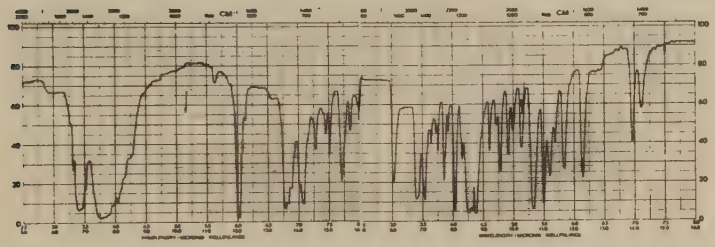


Fig. 7

IR-Spektrum von 3-Dimethylaminomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran-hydrochlorid (63) als KBr-Preßling

Mit Struktur (63) ist das IR-Spektrum (Fig.7) gut zu vereinbaren. Es zeigt wie das Spektrum des unsubstituierten Dihydro-4H-pyrans[36,37] die für Vinyläther charakteristisch intensive Doppelbindungsbande[38] bei 6,02 μ (1661 cm^{-1})

35) H.Böhme u. H.Bentler, Chem.Ber. 89, 1468 (1956)
36) F.E.Bader, Helv.chim.Acta, 36, 222 (1953)
37) G.D.Meakins, J.chem.Soc. (London), 1953, 4170
38) K.Nakanishi, "Infrared Absorption Spectroscopy -Practical-", Holden-Day, Inc., San Francisco, 1964 S.24 und 152

und die ebenso typisch scharfe Enolätherbande[39] bei 8,07 μ (1239 cm^{-1}). Außerdem tritt eine starke und breite, vom CH-Bereich klar getrennte Absorption von ca. 3,7 bis 3,9 μ (ca. 2703 bis 2564 cm^{-1}) auf, die als NH-Salzbande des tertiären Amins[40] gedeutet wird.

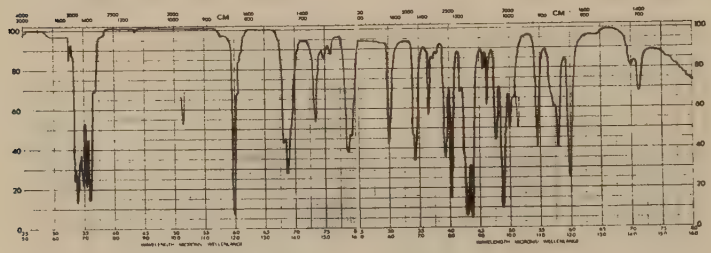


Fig. 8

IR-Spektrum von 3-Dimethylaminomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran (64) als Film

Das IR-Spektrum der Base (64) (Fig.8) bestätigt diese Ergebnisse. Die beim Hydrochlorid (63) nur schwach erkennbare =CH-Valenzschwingung wird wie beim Dihydro-4H-pyran als scharfe Bande bei 3,26 μ (3067 cm^{-1}) beobachtet. Die Doppelbindungsbande erscheint bei 5,98 μ (1672 cm^{-1}) und die Enolätherbande bei 8,07 μ (1239 cm^{-1}). Dagegen fehlt erwartungsgemäß die breite NH-Salzbande.

---

39) s. 38): S.36
40) s. 38): S.41

Wie schon aus der im Vergleich mit dem unsubstituierten Dihydro-4H-pyran schwächeren =CH-Valenzabsorption zu entnehmen ist, muß die Dimethylaminomethyl-Gruppe an die Stelle eines der beiden olefinständigen Wasserstoffatome getreten sein. Welches der beiden in Frage kommenden Methinprotonen substituiert wurde, läßt sich mit Hilfe des NMR-Spektrums eindeutig zeigen.

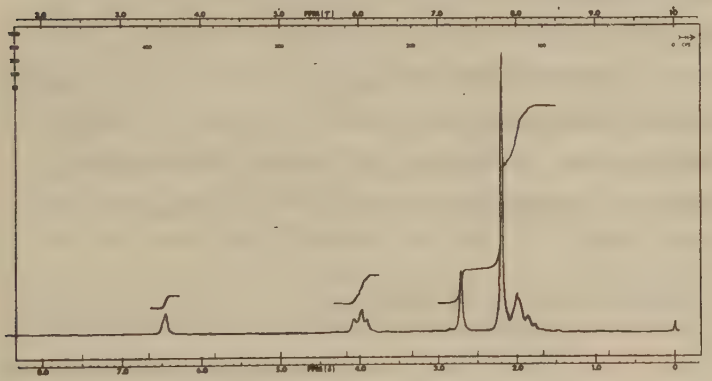
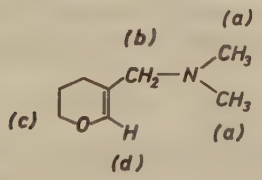


Fig. 9

NMR-Spektrum von: 3-Dimethylaminomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran (64)
(in $CDCl_3$)



Das in Fig. 9 wiedergegebene NMR-Spektrum von (64) läßt im Gegensatz zum Spektrum des Dihydro-4H-pyrans[41] ein Singulett bei 6,45 ppm (1H)+) erkennen, das dem olefinischen Proton H_d zugeordnet wird. Außerdem fehlt ein Signal um 4,65 ppm für das zweite olefinische Proton, so daß die Dimethylaminomethyl-Gruppe in Übereinstimmung mit der Theorie an das Kohlenstoffatom in ß-Stellung zum Sauerstoff getreten sein muß. Die beiden Protonen H_c der dem Sauerstoff benachbarten CH_2-Gruppe erscheinen als Triplett bei 3,97 ppm (2H). Die beiden Singuletts bei 2,72 ppm (2H) und bei 2,18 ppm (6H) sind den Protonen der N-ständigen CH_2-Gruppe H_b sowie der beiden CH_3-Gruppen H_a zuzuschreiben. Die restlichen Protonen des Sechsringes bilden ein Multiplett von ca. 1,7 bis 2,1 ppm (4H).

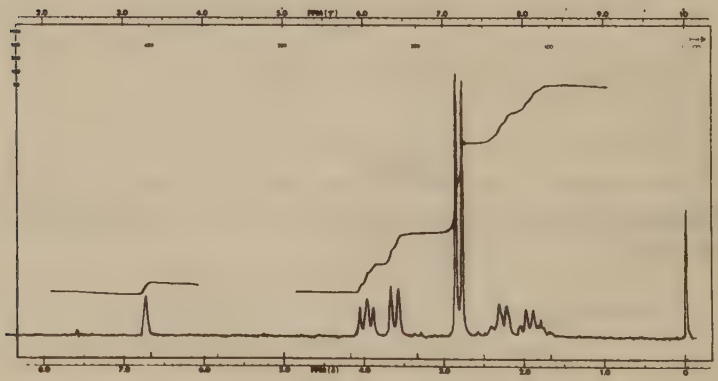
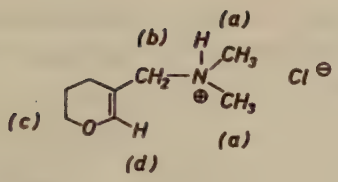


Fig. 10

NMR-Spektrum von: 3-Dimethylaminomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran-hydrochlorid (63)
(in $CDCl_3$)

41) NMR Spectra Catalog, Varian Associates, Palo Alto, California, 1962, Spektrum 111

+) vgl. Anm. S. 23

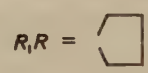


Im NMR-Spektrum (Fig.10) von (63) erkennt man für den Dihydropyranring im wesentlichen die gleichen Signale, doch sind fast alle Banden infolge Protonisierung des Stickstoffs nach tieferem Feld verschoben. Da aber die positive Ladung in dem Ammoniumsalz lokalisiert ist, nimmt diese Verschiebung mit zunehmender Entfernung vom Ladungsort rasch ab[42]. So befindet sich das Singulett für das olefinische Proton H_d statt bei 6,45 ppm bei 6,72 ppm (1H), während das Triplett der Methylenprotonen H_c bei 3,97 ppm (2H) seine Lage nicht verändert hat. Am stärksten sind die Protonen der beiden N-ständigen CH_3-Gruppen H_a und der CH_2-Gruppe H_b diesem Effekt unterworfen[43]. Darüber hinaus werden ihre Banden durch Kopplung mit dem N-ständigen Proton[44] noch jeweils in ein Dublett aufgespalten, die bei 3,62 ppm (2H) - statt bei 2,72 ppm - bzw. bei 2,78 ppm (6H) - statt bei 2,18 ppm - gefunden werden. Die Signale der restlichen Protonen des Dihydropyranringes sind über einen breiten Bereich von ca. 1,6 bis 2,6 ppm (4H) verstreut.

---

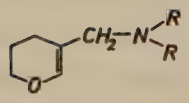
42) s. 27): S. 310
43) s. 27): S. 114
44) G.L.Closs, J.Amer.chem.Soc. 81, 5457 (1959)

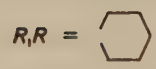
Da bei den Umsetzungen α-chlorierter Amine mit Dihydro-4H-pyran gut kristallisierende Substanzen anfielen, wurde auch hier darauf verzichtet, das Säureamid zu isolieren. Auf diesem einfachen Syntheseweg, der große Variationsmöglichkeiten zeigt, konnten ausgehend von N-Chlormethyl-pyrrolidin, N-Chlormethyl-piperidin und N-Chlormethyl-morpholin außerdem folgende Verbindungen dargestellt werden.



Hydrochlorid (66)

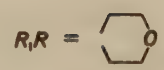
Base (67)





Hydrochlorid (68)

Base (69)



Hydrochlorid (70)

Base (71)

Die IR-Spektren von (67), (69) und (71) zeigen bei den gleichen Wellenlängen die =CH-Valenzschwingung, die Doppelbindungs- und Enolätherbande wie das bereits ausführlich beschriebene IR-Spektrum von (64) Fig.8 (S.38).

Vinyläther werden also von α-chlorierten Aminen in ß-Stellung aminomethyliert, wobei die Mannich-Basen in hohen Ausbeuten erhalten werden. Bei der Untersuchung der

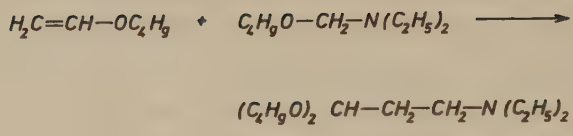
Reaktionskinetik der Mannich-Reaktion wurde von zahlreichen Autoren das Auftreten von Carbonium-Immonium-Ionen besonders im sauren Medium als aminomethylierendes Agens postuliert[45-48]. Daher sah ich in der Literatur nach, ob nicht bereits Reaktionen zwischen sekundären Aminen, Formaldehyd und Vinyläthern durchgeführt worden sind. Überraschenderweise sind derartige Mannich-Basen in der mir zugänglichen Literatur noch nicht beschrieben.

Ich fand nur, daß im Jahre 1952 die direkte Aminomethylierung der Olefine gelungen ist. H.D.Hartough und Mitarbeiter[49], die in einer Patentschrift zuerst über diese Reaktion berichteten, setzten unter anderen auch Vinyläther als Olefin ein. Auf diese Weise wurden aus Olefinen, Formaldehyd und Ammoniumhalogeniden substituierte Bis-(tetrahydro-1,3-oxazino)-methane erhalten.

Weiterhin führt die Addition von N,O-Acetalen an Vinyläther in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure zu Mannich-Basen von Acetalen (72)[50].

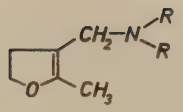
---

45) H.Hellmann u. G.Opitz, Angew.Chem. 68, 265 (1956)
46) H.Hellmann, Angew.Chem. 65, 473 (1953)
47) E.R.Alexander u. E.J.Underhill, J.Amer.chem. Soc. 71, 4014 (1949)
48) E.C.Wagner, J.org.Chem. 19, 1862 (1954)
49) H.D.Hartough, J.J.Dickert u. S.L.Meisel, Amer.Pat. 2 647 118 (1950); Chem.Zbl. 1955, 8035
50) R.Oda, K.Teramura, S.Tanimoto, M.Nomura, H.Suda u. K.Matsuda, Bull.Inst.chem.Research, Kyoto Univ. 33, 117 (1955); C.A. 51, 11355 (1957)



(72)

Nach Variation der Aminkomponente sollte nun die Allgemeingültigkeit der Reaktion durch Einsatz weiterer Vinyläther untersucht werden. Daher setzte ich mit 4,5-Dihydro-2-methylfuran zunächst das entsprechende Fünfringanalogon ein und stellte mit N-Chlormethyl-dimethylamin, N-Chlormethyl-piperidin sowie N-Chlormethyl-morpholin folgende Verbindungen dar.



R_1R = CH_3 — Hydrochlorid (73); Base (74)

R_1R = — Hydrochlorid (75); Base (76)

R_1R = — Hydrochlorid (77); Base (78)

Während mit Dihydro-4H-pyran ausgezeichnet kristallisierende, beständige Hydrochloride und im Wasserstrahlvakuum nahezu rückstandslos destillierende Basen erhalten wurden, erwiesen sich die Derivate des Dihydrofurans als wesentlich unbeständiger. Die isolierten Hydrochloride waren teilweise hygroskopisch und ließen sich nur bei mäßig erhöhter Temperatur unzersetzt umkristallisieren. Noch bemerkenswerter ist die Empfindlichkeit der daraus gewonnenen Basen, die beim Versuch, sie im Wasserstrahlvakuum zu destillieren, vollständig verharzten. Selbst im Feinvakuum unter schonenden Bedingungen war die Destillation nur unter Verlusten möglich. Die erhaltenen farblosen Flüssigkeiten färbten sich selbst beim Stehenlassen unter Lichtausschluß nach einiger Zeit braun im Gegensatz zu den Dihydropyranbasen, die auch nach Monaten ihr klares, farbloses Aussehen nicht verändert hatten.

Daß die Reaktion zu den entsprechenden Produkten führt, soll an Hand des NMR- und IR-Spektrums des 2-Methyl-3-dimethylaminomethyl-4,5-dihydrofurans (74) gezeigt werden.

Im NMR-Spektrum (Fig.11) erscheinen die Protonen der beiden CH_2-Gruppen wie im Spektrum des unsubstituierten Dihydrofurans[51,52] als zwei Tripletts bei 4,17 ppm (2H; J = ca. 9 Hz)+) und bei 2,53 ppm (2H; J = ca. 9 Hz),

---

51) M.A.Gianturco, P.Friedel u. V.Flanagan, Tetrahedron Letters (London) 1965, 1847
52) s. 25): S. 88
+) vgl. Anm. S. 23

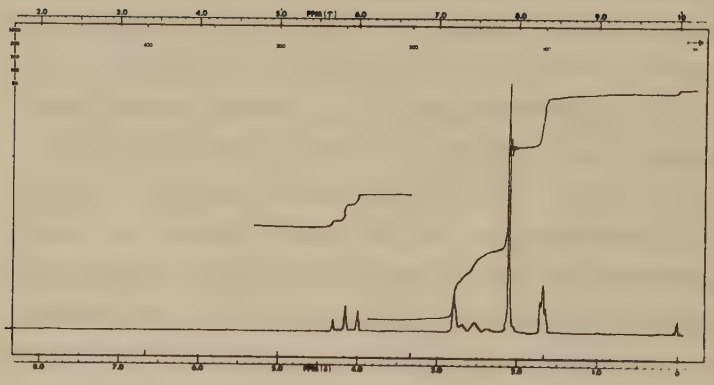
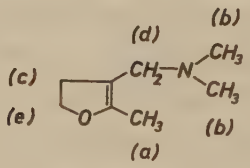


Fig. 11

NMR-Spektrum von: 2-Methyl-3-dimethylaminomethyl-4,5-dihydrofuran (74)
(in $CDCl_3$)



wobei das Signal bei niedrigem Feld den Protonen H_e, das bei höherem Feld den Protonen H_c zuzuschreiben ist. Die beiden Singuletts bei 2,78 ppm (2H) und bei 2,10 ppm (6H) sind den Protonen der am Stickstoff stehenden CH_2-Gruppe H_d und der beiden CH_3-Gruppen H_b zuzuordnen. Für die Protonen H_a der CH_3-Gruppe an der Doppelbindung[53] wird

53) s. 27): S. 143

ein fein aufgespaltenes Signal bei ca. 1,70 ppm (3H) beobachtet. Dagegen fehlt ein Signal für das olefinische Proton in ß-Stellung zum Sauerstoff, das um 4,8 ppm liegen sollte.

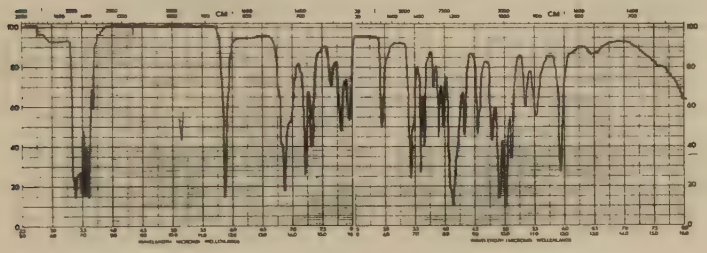


Fig. 12

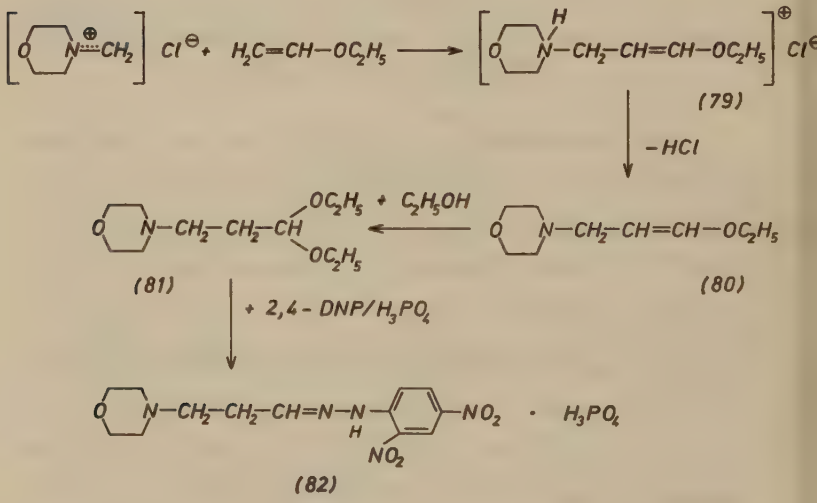
IR-Spektrum von 2-Methyl-3-dimethylaminomethyl-4,5-dihydrofuran (74) als Film.

In den IR-Spektren von (74), (76) und (78), von denen das IR-Spektrum von (74) in Fig.12 wiedergegeben ist, erscheinen analog dem Spektrum des 4,5-Dihydro-2-methylfurans[37,51] eine intensive Doppelbindungsbande bei 5,87 µ (1704 cm^{-1}) und eine starke Enolätherbande bei 8,27 µ (1209 cm^{-1}). Erwartungsgemäß wird keine =CH-Absorption beobachtet.

3.1.2. Umsetzungen α-chlorierter Amine mit Vinyl-äthyl-äther.

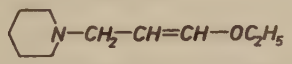
Nach den erfolgreichen Versuchen mit cyclischen Vinyl-äthern, wurde an Hand des Vinyl-äthyl-äthers geprüft, wie weit sich die Reaktion auf offenkettige Vinyläther übertragen läßt.

N-Chlormethyl-morpholin und Vinyl-äthyl-äther setzten sich miteinander in analoger Weise um. Allerdings war das Hydrochlorid (79) nicht zu isolieren, da es in breiiger Form anfiel und nicht kristallin zu bekommen war. Mit einer Base, entweder Triäthylamin in wasserfreiem Medium oder



Natronlauge, ließ sich das tertiäre Amin (80) in Freiheit setzen. Darüber hinaus konnte durch den Zusatz von Triäthylamin gezeigt werden, daß sich das zu erwartende Hydrochlorid tatsächlich gebildet hatte, denn das ausgeschiedene Triäthylammoniumchlorid wurde nahezu quantitativ erhalten.

Die Base (80) verharzte selbst unter schonenden Bedingungen leicht. Sie konnte nur bei Einbringen in ein vorgeheiztes Ölbad durch rasche Destillation isoliert werden, wobei trotz allem beträchtliche Verluste auftraten. Wie N-Chlormethyl-morpholin reagiert auch N-Chlormethyl-piperidin mit Vinyl-äthyl-äther zum entsprechenden Produkt (83).



(83)

Die IR-Spektren der beiden aminomethylierten Vinyläther (80) und (83), von denen das IR-Spektrum von (83) in Fig.13 abgebildet ist, weisen eine scharfe =CH-Valenzschwingung bei 3,27 μ (3058 cm^{-1}) und eine intensive Doppelbindungsbande bei 6,03 μ (1658 cm^{-1}) auf, wobei die Olefinbande ähnlich dem IR-Spektrum des n-Butyl-vinyläthers[37] von einer Schulter bei 5,96 μ (1678 cm^{-1}) und einer schwachen Bande bei 5,99 μ (1667 cm^{-1}) begleitet wird.

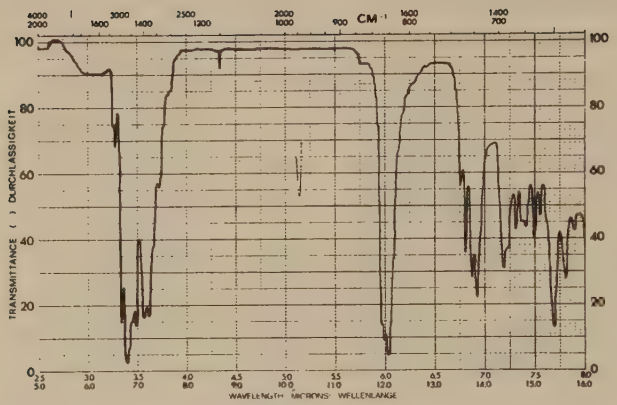


Fig. 13

IR-Spektrum von 1-Äthoxy-3-piperidino-propen-(1) (83) als Film.

Auch chemisch ließ sich in einer einfachen Reaktion die Bildung des aminomethylierten Vinyläthers nachweisen. Das 1-Äthoxy-3-morpholino-propen-(1) (80) konnte nämlich durch Addition von Äthanol in das Diäthylacetal des ß-Morpholino-propionaldehyds (81) überführt werden. Im IR-Spektrum von (81) verschwanden sowohl die Bande für die =CH-Valenzschwingung als auch für die Doppelbindung. Aus dem Acetal wurde, da der freie Aminoaldehyd rasch polymerisiert[50], das 2,4-Dinitrophenylhydrazon als phosphorsaures Salz (82) gewonnen.

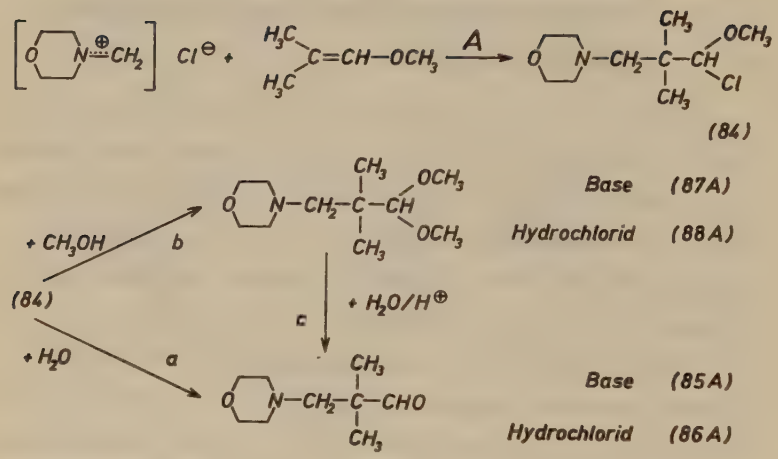
3.1.3. Umsetzungen von N-Chlormethyl-morpholin mit Methyl-isobutenyl-äther und anderen Derivaten des Isobutyraldehyds.

Schließlich ließ ich ein α-chloriertes Amin auf einen in ß-Stellung peralkylierten Vinyläther einwirken, um den α-chlorierten Äther als Zwischenstufe nachweisen zu können. Denn in diesem speziellen Fall ist eine Chlorwasserstoffabspaltung unmöglich, so daß die Reaktion auf der Stufe des α-chlorierten Äthers stehenbleiben müßte.

Die Reaktion zwischen N-Chlormethyl-morpholin und Methyl-isobutenyl-äther verlief unter Bildung einer Flüssigkeit, die beim Stehenlassen schnell unter Braunfärbung an Viskosität zunahm, so daß von einer direkten Aufarbeitung abgesehen wurde. Die Hydrolyse[33] sowie Methanolyse[33] zeigten, daß der α-chlorierte Äther (84) vorlag. Während nämlich die Hydrolyse den durch Mannich-Kondensation bereits dargestellten[54,55] Morpholinopivalaldehyd (85A) lieferte, entstand bei der Methanolyse das entsprechende Dimethylacetal (87A), aus dem ebenfalls der Aldehyd (86A) gewonnen wurde.

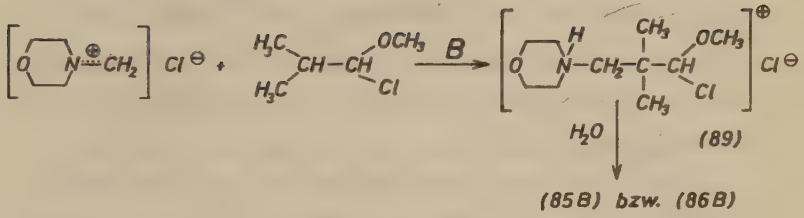
---

54) W.Wenner, J.org.Chem. 15, 301 (1950)
55) L.C.Cheney, J.Amer.chem.Soc. 73, 685 (1951)

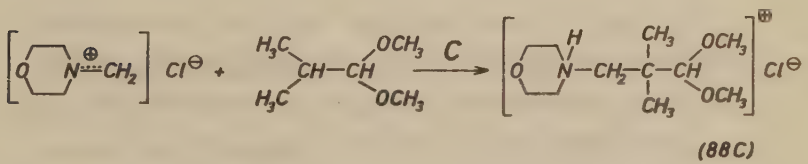


Z.Arnold[32] hat, wie bereits gesagt, ähnliche Umsetzungen zwischen Dimethylformamidchlorid und Vinyläthern durchgeführt. Er erhielt die gleichen Produkte wie aus Vinyl-äthyl-äther auch aus α-Chlordiäthyl-äther oder Acetaldehyd-diäthylacetal.

Es lag nun nahe, in ähnlicher Weise Methyl-α-chlorisobutyl-äther mit N-Chlormethyl-morpholin umzusetzen, wobei nach Hydrolyse der Aminoaldehyd (85B) entstehen sollte wie bei der Umsetzung mit Methyl-isobutenyl-äther. Darüber hinaus müßte es im Gegensatz zu Arnold möglich sein, das primäre Additionsprodukt (89) zu fassen, da der α-chlorierte Äther hierbei als Hydrochlorid kein reaktionsfähiges Stickstoffatom mehr besitzt.



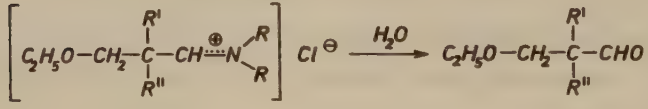
Versetzte ich eine Suspension von N-Chlormethylmorpholin in Methylenchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß mit Methyl-α-chlorisobutyl-äther, so konnten in nahezu quantitativer Ausbeute farblose, an feuchter Luft sofort Chlorwasserstoff abspaltende Kristalle isoliert werden. An Hand der Stickstoffbestimmung und der Chloridtitration kann kein Zweifel daran bestehen, daß es sich um das Hydrochlorid des α-chlorierten Äthers (89) handelt. Wie zu erwarten, lieferte die Hydrolyse den Aminoaldehyd (85B).



Schließlich konnte ich mit N-Chlormethyl-morpholin auch Isobutyraldehyd-dimethylacetal aminomethylieren. Das Hydrochlorid des Aminoacetals (88C), welches ich bereits durch Methanolyse von (84) dargestellt hatte, ließ sich allerdings nur in einer Ausbeute von 20 % der Theorie isolieren.

Der Schluß liegt nahe, daß bei der Umsetzung eines α-chlorierten Amins mit einem Vinyläther in der ersten Reaktionsstufe ein α-chlorierter Äther entsteht.

Die Einwirkung α-chlorierter Amine auf Enamine sollte in analoger Weise zu einem neuen Typ von Carbimmoniumsalzen führen, ähnlich wie Chlormethyl-äthyl-äther und Enamine Immoniumsalze (90) liefern, die bei der Hydrolyse in ß-Äthoxyaldehyde (91) übergehen[56].

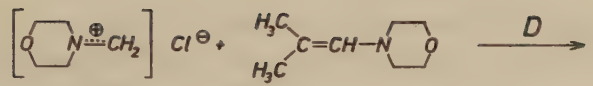


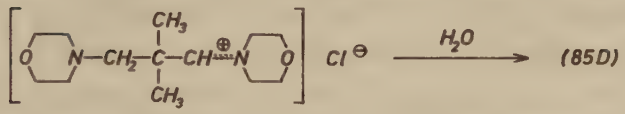
(90) (91)

Ließ ich 1-Morpholino-isobuten-(1) auf N-Chlormethyl-morpholin in absolutem Acetonitril einwirken, so schied sich zwar nach Zusatz von Äther ein flockiger Niederschlag aus, wahrscheinlich das Salz (92), das aber wegen seiner starken Feuchtigkeitsempfindlichkeit nicht isoliert werden konnte. Die Hydrolyse lieferte wiederum den Aminoaldehyd (85D).

---

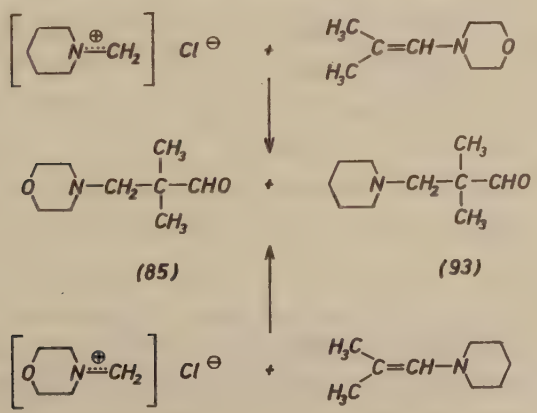
56) G.Opitz, H.Hellmann, H.Mildenberger u. H.Suhr, Liebigs Ann.Chem. 649, 36 (1961)





(92)

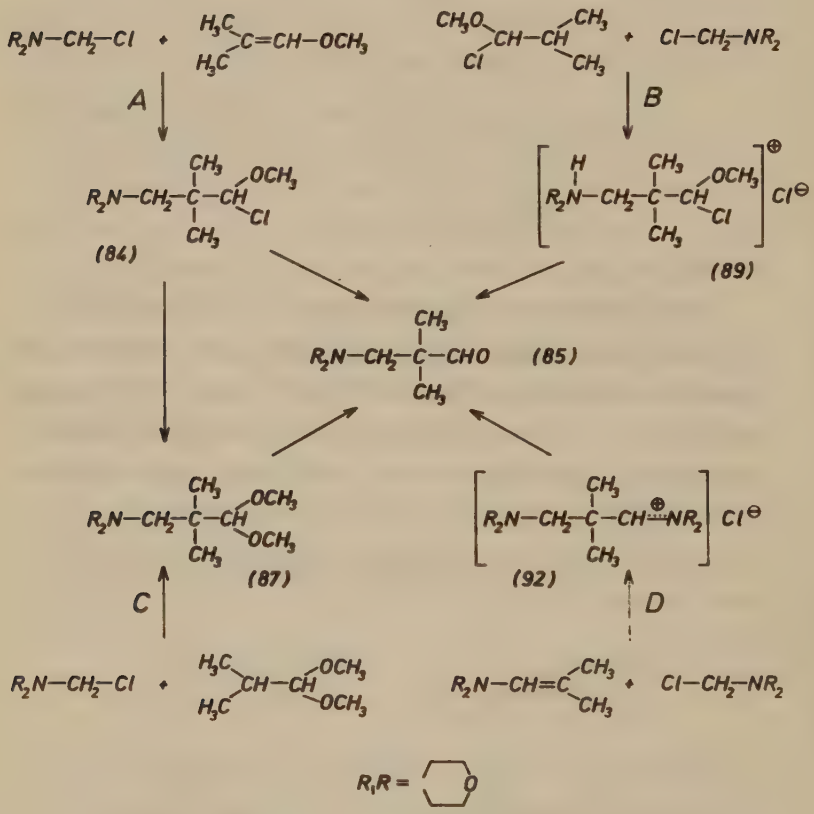
Nach Abschluß vorliegender Arbeit erhielt ich einen Hinweis, daß K.Osmers[57] bei Umsetzungen von N-Chlormethylpiperidin mit 1-Morpholino-isobuten-(1) bzw. N-Chlormethylmorpholin mit 1-Piperidino-isobuten-(1) als Hydrolyseprodukte jeweils ein Gemisch aus überwiegend Morpholinopivalaldehyd (85) und geringen Mengen Piperidinopivalaldehyd (93) bekam, welche gaschromatographisch getrennt und identifiziert wurden.



(85) (93)

57) K.Osmers, Diss. (in Vorbereitung)

Die folgende Übersicht zeigt noch einmal alle unter 3.1.3. besprochenen Umsetzungen.



Sämtliche Verbindungen wurden durch Schmelz- bzw. Siedepunkte, Brechungsindices und IR-Spektren im Vergleich miteinander sowie zum Teil durch Elementaranalysen identifiziert.

4. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Öffnung des Oxiran- und Oxetanringes mit α-chlorierten Aminen und die intramolekulare Quarternierung der intermediär auftretenden N-(2-Chloralkoxymethyl)-amine bzw. N-(3-Chloralkoxymethyl)-amine zu Oxazolidinium- und Tetrahydro-oxaziniumsalzen. Sowohl der Reaktionsweg als auch die Konstitution der einzelnen Verbindungen konnten durch Umsetzung mit den entsprechend halogenierten Alkoholen verfolgt und bewiesen werden. Darüber hinaus wurde die Konstitution der Reaktionsprodukte aus α-chloriertem Amin und Styroloxid durch NMR-Spektroskopie eindeutig bestimmt. Gleichzeitig ließ sich zeigen, daß die Reaktivität vom drei- über den vier- zum fünfgliedrigen Äther, welcher sich vollkommen inert verhielt, stetig abnimmt.

Die fünf- und sechsgliedrigen cyclischen Vinyläther, 4,5-Dihydrofuran und Dihydro-4H-pyran, wurden von α-chlorierten Aminen in 3-Dialkylaminomethyl-vinyläther überführt, deren Konstitution durch IR- und NMR-Spektroskopie festgelegt werden konnte. Mannich-Basen analoger Konstitution ließen sich mit Vinyl-äthyl-äther als Reaktionspartner darstellen.

Im Gegensatz dazu konnte ausgehend von Methyl-isobutenyl-äther die Zwischenstufe des α-chlorierten Äthers gesichert werden, wie durch Hydrolyse und Methanolyse zu beweisen war. Analoge Aminomethylierungen konnten außerdem an Methyl-α-chlorisobutyl-äther, Isobutyraldehyd-dimethylacetal und 1-Morpholino-isobuten-(1) beobachtet werden.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen

Alle nachstehend beschriebenen Versuche mit α-chlorierten Aminen wurden wegen deren Feuchtigkeitsempfindlichkeit in Spezialschliffapparaturen unter trockenem Stickstoff sowie mit sorgfältig gereinigten und möglichst wasserfreien Ausgangsprodukten und Lösungsmitteln durchgeführt. Beim Ab- oder Trockensaugen wurden vor die Wasserstrahlpumpe mit Calciumchlorid und Phosphorpentoxid beschickte Trockenrohre geschaltet, über welche auch in die Apparaturen eintretender Stickstoff getrocknet wurde.

Die verwendeten α-chlorierten Amine wurden aus den entsprechenden Aminalen, welche nach einer Vorschrift von H.Böhme und N.Kreutzkamp[58] hergestellt wurden, durch Spaltung mit jeweils frisch destilliertem Acetylchlorid gewonnen[5,6].

Die zum Teil sehr hygroskopischen Chloride wurden durch direktes Einwiegen in Wasser (Chloridionen) bzw. nach Zugabe von überschüssiger 15-prozent. Natronlauge durch einstündiges Kochen am Rückfluß (Gesamtchlorid) über die Bestimmung der Chloridionen nach Volhard analysiert.

Die mehr oder weniger hygroskopischen quartären Chloride wurden nach B.C.Cossar und D.D.Reynolds[18] in die luftbeständigen Perchlorate überführt, indem 0,1 Mol Chlorid in 20 ml Wasser gelöst und mit einer Lösung von 13 g Natriumperchlorat in 15 ml Wasser versetzt wurde. Das kristalline

58) H.Böhme u. N.Kreutzkamp, Sitzungsberichte Ges.z. Beförderung ges.Naturwiss. Marburg 76, Heft 1 (1953)

Perchlorat wurde abgesaugt, mit Eiswasser bis zur Chlorid-Freiheit gewaschen und getrocknet.

Das Perchloratanion wurde gravimetrisch mit Nitron[59] bestimmt.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Linström-Apparat bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Spektrophotometer 237 von Perkin-Elmer, die NMR-Spektren mit einem Varian 60 MHz Spektrometer aufgenommen.

2,8-Dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-perchlorat (19A)

Der folgende Versuch wurde in einer speziellen Apparatur[60] durchgeführt, die es ermöglichte, eine bestimmte Menge Äthylenoxid aus einer Stahlflasche in eine gekühlte Vorlage abzufüllen und diese über eine Sicherheitsflasche in einen 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Gaseinleitungsrohr, Innenthermometer und Calciumchloridrohr einzuleiten.

In dem sich in einer Eis-Kochsalz-Mischung befindenden Dreihalskolben wurden 5,4 g (40 mMol) N-Chlormethyl-morpholin in 200 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert und 2,5 g (57 mMol) Äthylenoxid eingeleitet, wobei die letzten Anteile mittels eines schwachen Stickstoffstromes zugeführt wurden. Nachdem alles Äthylenoxid eingetragen war, wurde 24 Stunden bei 0 - 5° C gerührt, die ausgeschiedene Substanz

59) G.-O.Müller, "Praktikum der quantitativen chemischen Analyse", S.Hirzel Verlag Leipzig 1962, S. 328

60) Bezüglich der verwendeten Apparatur sei auf die Firmenschrift "Äthylenoxid" der Chemischen Fabrik Holten GmbH, 1957, S. 18 und S. 20 verwiesen.

isoliert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft, wobei nur ein geringer kristalliner Rückstand verblieb. Die vereinigten hygroskopischen Substanzen wurden in das Perchlorat (S. 61) überführt und zweimal aus wenig Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 3,2 g (33 % d.Th.) farbloser Kristalle

Schmp.: 106 - 107° C (Lit.: 107° C[18])

Analyse: $C_7H_{14}ClNO_6$ (243,65)

2,959 mg Substanz: 0,158 ml N_2; 727 Torr / 27° C

Perchloratbestimmung mit Nitron:

Einwaage: 244,5 mg Substanz

Auswaage: 415,3 mg $(C_{20}H_{16}N_4) \cdot HClO_4$

Ber.: 5,75 % N 40,82 % ClO_4

Gef.: 5,81 % N 40,92 % ClO_4

N-(2-Chloräthoxymethyl)-morpholin-hydrochlorid (20)

6,3 g (46,5 mMol) N-Chlormethyl-morpholin wurden in 40 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert und unter Rühren eine Lösung von 4,12 g (51,2 mMol) Äthylenchlorhydrin in 20 ml wasserfreiem Acetonitril zugetropft. Es erfolgte Auflösung des α-chlorierten Amins. Die Lösung wurde einige Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Es blieb eine teilweise kristalline Masse zurück, die nach Zusatz von absol. Äther unter Reiben mit einem Glasstab vollständig auskristallisierte. Die Kristalle wurden isoliert,

einmal aus wasserfreiem Acetonitril umkristallisiert, mit wenig absol. Äther gewaschen und anschließend im Vakuum bei Raumtemperatur trocken gesaugt.

Ausbeute: 8,5 g (85 % d.Th.) farbloser, äußerst hygroskopischer Kristalle

Analyse: $C_7H_{15}Cl_2NO_2$ (216,12)

Chloridbestimmung (Ion):

Einwaage: 39,7 mg Substanz

Verbrauch: 1,84 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Chloridbestimmung (Gesamt):

Einwaage: 43,5 mg Substanz

Verbrauch: 4,00 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 16,41 % Cl (Ion) 32,81 % Cl (Gesamt)

Gef.: 16,43 % Cl (Ion) 32,60 % Cl (Gesamt)

2,8-Dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-chlorid (18B)

2,7 g (12,5 mMol) (20) wurden mit überschüssiger gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt, das ausgeschiedene Öl in Methylenchlorid aufgenommen und kurze Zeit über Phosphorpentoxid getrocknet. Nach dem Filtrieren wurde eine klare Lösung erhalten, die sich nach einigen Minuten zu trüben begann, und aus der sich nach ein paar Stunden ein farbloses Öl abgeschieden hatte. Das Methylenchlorid wurde am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit einigen Tropfen wasserfreiem Acetonitril benetzt, worauf das Öl auskristallisierte. Nach dem Waschen mit wenig absol. Äther wurden die Kristalle im Vakuum bei 70-80° C getrocknet.

Ausbeute: 0,4 g (18 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle

Schmp.: 153 - 154° C (Lit.: 155° C[18])

Analyse: $C_7H_{14}ClNO_2$ (179,65)

3,595 mg Substanz: 0,254 ml N_2; 733 Torr / 31,1° C

Chloridbestimmung:

Einwaage: 41,0 mg Substanz

Verbrauch: 2,26 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 7,80 % N 19,74 % Cl

Gef.: 7,65 % N 19,55 % Cl

2,8-Dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-perchlorat (19B)

Das hygroskopische Salz (18B) wurde in das Perchlorat (S.61) überführt und einmal aus wenig Wasser umkristallisiert.

Schmp.: 106 - 107° C (Lit.: 107° C[18])

Mischschmp.: mit (19A) zeigt keine Depression

IR-Spektren: von (19A) und (19B) sind identisch

Analyse: $C_7H_{14}ClNO_6$ (243,65)

2,819 mg Substanz: 0,148 ml N_2; 727 Torr / 27° C

Perchloratbestimmung mit Nitron:

Einwaage: 83,4 mg Substanz

Auswaage: 141,8 mg $(C_{20}H_{16}N_4) \cdot HClO_4$

Ber.: 5,75 % N 40,82 % ClO_4

Gef.: 5,72 % N 40,96 % ClO_4

3-Chlormethyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-chlorid (31A)

Durch Spaltung von 2,3 g (12,4 mMol) Bis-morpholinomethan in 30 ml wasserfreiem Acetonitril mit 0,97 g (12,4 mMol) Acetylchlorid in 10 ml wasserfreiem Acetonitril gewonnenes N-Chlormethyl-morpholin wurde unter Rühren mit 1,37 g (14,8 mMol) Epichlorhydrin bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 24 Stunden war eine klare, farblose Lösung entstanden. Diese wurde am Rotationsverdampfer auf etwa die Hälfte des Volumens eingeengt und stehen gelassen, wobei nach kurzer Zeit farblose Kristalle ausfielen. Nach dem Absaugen wurde viermal mit etwa 30 ml absol. Äther sorgfältig gewaschen und im Vakuum bei 70 - 80° C getrocknet.

Ausbeute: 2,0 g (71 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle

Schmp.: 170 - 172° C (Lit.: 169° C[18])

Analyse: $C_8H_{15}Cl_2NO_2$ (228,13)

5,078 mg Substanz: 7,843 mg CO_2; 3,008 mg H_2O

3,150 mg Substanz: 0,172 ml N_2 ; 727,5 Torr / 26° C

Chloridbestimmung (Ion):

Einwaage: 100,5 mg Substanz

Verbrauch: 4,40 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Chloridbestimmung (Gesamt):

Einwaage: 87,3 mg Substanz

Verbrauch: 7,63 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 42,12 % C 6,63 % H 6,14 % N 15,54 % Cl (Ion)

Gef.: 42,15 % C 6,63 % H 5,96 % N 15,52 % Cl (Ion)

Ber.: 31,08 % Cl (Gesamt)

Gef.: 30,99 % Cl (Gesamt)

3-Chlormethyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-perchlorat (32A)

Das hygroskopische Salz (31A) wurde in das Perchlorat (S. 61) überführt und einmal aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Schmp.: 123 - 124° C farblose Kristalle

Analyse: $C_8H_{15}Cl_2NO_6$ (292,13)

Perchloratbestimmung mit Nitron:

Einwaage: 391,3 mg Substanz

Auswaage: 552,2 mg $(C_{20}H_{16}N_4) \cdot HClO_4$

Ber.: 34,05 % ClO_4

Gef.: 34,00 % ClO_4

N-(1,3-Dichlorisopropyloxymethyl)-morpholin-hydrochlorid (36)

Durch Spaltung von 12,2 g (65,6 mMol) Bis-morpholinomethan in 50 ml wasserfreiem Acetonitril mit 5,15 g (65,6 mMol) Acetylchlorid in 20 ml wasserfreiem Acetonitril gewonnenes N-Chlormethyl-morpholin wurde unter Rühren mit 9,31 g (72,2 mMol) α -Dichlorhydrin in 20 ml wasserfreiem Acetonitril tropfenweise versetzt. Es erfolgte Auflösung des α -chlorierten Amins. Gegen Ende des Zutropfens begannen farblose Kristalle auszufallen. Die Reaktionsmischung wurde für einige Stunden in Eis gestellt, wobei der Niederschlag beträchtlich zunahm. Die Kristalle wurden abgesaugt, viermal mit etwa 30 ml absol. Äther

sorgfältig gewaschen und anschließend im Vakuum bei Raumtemperatur trocken gesaugt.

Ausbeute: 12,7 g (73 % d.Th.) farbloser, äußerst hygroskopischer Kristalle

Analyse: $C_8H_{16}Cl_3NO_2$ (264,60)

Chloridbestimmung (Ion):

Einwaage: 136,8 mg Substanz

Verbrauch: 5,29 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Chloridbestimmung (Gesamt):

Einwaage: 60,0 mg Substanz

Verbrauch: 6,72 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 13,40 % Cl (Ion) 40,20 % Cl (Gesamt)

Gef.: 13,71 % Cl (Ion) 39,71 % Cl (Gesamt)

3-Chlormethyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-chlorid (31B)

6,6 g (24,9 mMol) (36) wurden mit überschüssiger gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt, das ausgeschiedene Öl in Methylenchlorid aufgenommen und kurze Zeit über Phosphorpentoxid getrocknet. Nach dem Filtrieren wurde eine klare Lösung erhalten, der das Methylenchlorid am Rotationsverdampfer entzogen wurde. Zurück blieb ein farbloses, in absol. Äther unlösliches Öl, das in wenig wasserfreiem Acetonitril gelöst und stehen gelassen wurde. Nach einem Tag hatten sich farblose Kristalle abgeschieden.

Diese wurden abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und im Vakuum bei 70 - 80° C getrocknet.

Ausbeute: 2,0 g (35 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle

Schmp.: 170 - 172° C (Lit.: 169° C[18])

Analyse: $C_8H_{15}Cl_2NO_2$ (228,13)

3,863 mg Substanz: 5,925 mg CO_2; 2,290 mg H_2O

5,753 mg Substanz: 0,316 ml N_2; 738 Torr / 26,3° C

Chloridbestimmung (Ion):

Einwaage: 129,6 mg Substanz

Verbrauch: 5,70 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Chloridbestimmung (Gesamt):

Einwaage: 60,5 mg Substanz

Verbrauch: 5,30 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 42,12 % C 6,63 % H 6,14 % N 15,54 % Cl (Ion)

Gef.: 41,81 % C 6,63 % H 6,08 % N 15,59 % Cl (Ion)

Ber.: 31,08 % Cl (Gesamt)

Gef.: 31,06 % Cl (Gesamt)

3-Chlormethyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-perchlorat (32B)

Das hygroskopische Salz (31B) wurde in das Perchlorat (S. 61) überführt und einmal aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Schmp.: 123 - 124° C farblose Kristalle

Mischschmp.: mit (32A) zeigt keine Depression

Analyse: $C_8H_{15}Cl_2NO_6$ (292,13)

Perchloratbestimmung mit Nitron:

Einwaage: 146,4 mg Substanz

Auswaage: 206,4 mg $(C_{20}H_{16}N_4) \cdot HClO_4$

Ber.: 34,05 % ClO_4

Gef.: 33,96 % ClO_4

3-Chlormethyl-2-oxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-chlorid (37)

Durch Spaltung von 4,0 g (22 mMol) Bis-piperidinomethan in 40 ml wasserfreiem Acetonitril mit 1,72 g (22 mMol) Acetylchlorid in 10 ml wasserfreiem Acetonitril gewonnenes N-Chlormethyl-piperidin wurde unter Rühren mit 2,44 g (26,4 mMol) Epichlorhydrin bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 24 Stunden war das α -chlorierte Amin in Lösung gegangen, und feine, farblose Kristalle hatten sich abgeschieden. Diese wurden abgesaugt, viermal mit etwa 30 ml absol. Äther sorgfältig gewaschen und im Vakuum bei 70 - 80° C getrocknet.

Ausbeute: 3,5 g (70 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle

Schmp.: 193 - 194° C (Lit.: 195° C[18])

Analyse: $C_9H_{17}Cl_2NO$ (226,16)

4,669 mg Substanz: 8,182 mg CO_2; 3,131 mg H_2O

4,290 mg Substanz: 0,236 ml N_2; 726,5 Torr / 27,3° C

Chloridbestimmung (Ion):

Einwaage: 99,3 mg Substanz

Verbrauch: 4,42 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Chloridbestimmung (Gesamt):

Einwaage: 124,7 mg Substanz

Verbrauch: 10,91 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 47,80 % C 7,58 % H 6,19 % N 15,68 % Cl (Ion)

Gef.: 47,82 % C 7,50 % H 5,97 % N 15,78 % Cl (Ion)

Ber.: 31,36 % Cl (Gesamt)

Gef.: 31,02 % Cl (Gesamt)

3-Chlormethyl-2-oxa-5-azoniaspiro(4.4)nonan-chlorid (38)

Durch Spaltung von 4,2 g (27,2 mMol) Bis-pyrrolidinomethan in 40 ml wasserfreiem Acetonitril mit 2,14 g (27,2 mMol) Acetylchlorid in 10 ml wasserfreiem Acetonitril gewonnenes N-Chlormethyl-pyrrolidin verblieb vollständig in Lösung und wurde mit 3,0 g (32,4 mMol) Epichlorhydrin 4 Tage lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zu der klaren, gelbbraunen Lösung wurde vorsichtig tropfenweise absol. Äther bis zur bleibenden Trübung zugesetzt und erneut stehen gelassen. Über Nacht waren gelbliche Kristalle ausgefallen. Diese wurden isoliert, einmal aus wasserfreiem Acetonitril umkristallisiert, dreimal mit etwa 20 ml absol. Äther gewaschen und im Vakuum bei 70 - 80° C getrocknet.

Ausbeute: 4,5 g (78 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle

Schmp.: 160 - 161° C (Lit.: 162° C[18])

Analyse: $C_8H_{15}Cl_2NO$ (212,13)

5,045 mg Substanz: 8,358 mg CO_2; 3,196 mg H_2O

2,938 mg Substanz: 0,173 ml N_2; 727,5 Torr / 26,0° C

Chloridbestimmung (Ion):

Einwaage: 70,5 mg Substanz

Verbrauch: 3,30 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Chloridbestimmung (Gesamt):

Einwaage: 66,7 mg Substanz

Verbrauch: 6,25 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 45,30 % C 7,13 % H 6,60 % N 16,72 % Cl (Ion)

Gef.: 45,21 % C 7,09 % H 6,43 % N 16,60 % Cl (Ion)

Ber.: 33,43 % Cl (Gesamt)

Gef.: 33,22 % Cl (Gesamt)

3,3-Dimethyl-5-chlormethyl-oxazolidinium-chlorid (39)

Durch Spaltung von 3,0 g (29,4 mMol) Tetramethylmethylendiamin in 40 ml wasserfreiem Acetonitril mit 2,3 g (29,4 mMol) Acetylchlorid in 10 ml wasserfreiem Acetonitril gewonnenes N-Chlormethyl-dimethylamin wurde unter Rühren mit 3,26 g (35,3 mMol) Epichlorhydrin bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 24 Stunden war das α-chlorierte Amin in Lösung gegangen, und farblose Kristalle hatten sich abgeschieden. Diese wurden abgesaugt, viermal mit etwa 30 ml absol. Äther sorgfältig gewaschen und im Vakuum bei 70-80° C getrocknet.

Ausbeute: 3,9 g (71 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle

Schmp.: 206 - 208° C

Analyse: $C_6H_{13}Cl_2NO$ (186,09)

5,136 mg Substanz: 7,242 mg CO_2; 3,209 mg H_2O

3,630 mg Substanz: 0,248 ml N_2; 729,5 Torr / 27,1° C

Chloridbestimmung (Ion):

Einwaage: 119,0 mg Substanz

Verbrauch: 6,35 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Chloridbestimmung (Gesamt):

Einwaage: 79,1 mg Substanz

Verbrauch: 8,40 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 38,73 % C 7,04 % H 7,53 % N 19,05 % Cl (Ion)

Gef.: 38,48 % C 6,99 % H 7,45 % N 18,92 % Cl (Ion)

Ber.: 38,10 % Cl (Gesamt)

Gef.: 37,65 % Cl (Gesamt)

3,3-Dimethyl-5-chlormethyl-oxazolidinium-perchlorat (40)

Das hygroskopische Salz (39) wurde in das Perchlorat (S. 61) überführt und einmal aus wenig Methanol umkristallisiert.

Schmp.: 97 - 98° C farblose Kristalle

Analyse: $C_6H_{13}Cl_2NO_5$ (250,09)

Perchloratbestimmung mit Nitron:

Einwaage: 349,9 mg Substanz

Auswaage: 576,0 mg $(C_{20}H_{16}N_4) \cdot HClO_4$

Ber.: 39,77 % ClO_4

Gef.: 39,66 % ClO_4

3,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolidinium-perchlorat (42A)

Durch Spaltung von 4,1 g (40,2 mMol) Tetramethylmethylendiamin in 40 ml wasserfreiem Acetonitril mit 3,16 g (40,2 mMol) Acetylchlorid in 20 ml wasserfreiem Acetonitril gewonnenes N-Chlormethyl-dimethylamin wurde unter Rühren mit 5,8 g (48,3 mMol) Styroloxid bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 24 Stunden war das α-chlorierte Amin in Lösung gegangen. Nachdem das Acetonitril am Rotationsverdampfer entfernt worden war, wurden farblose, äußerst hygroskopische Kristalle erhalten. Diese wurden mit absol. Äther gewaschen, getrocknet, in das Perchlorat (S. 61) überführt und anschließend einmal aus Äthanol sowie zweimal aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 8,1 g (73 % d.Th.) farbloser Kristalle

Schmp.: 109 - 110° C

Analyse: $C_{11}H_{16}ClNO_5$ (277,71)

4,331 mg Substanz: 7,650 mg CO_2; 2,220 mg H_2O

2,682 mg Substanz: 0,125 ml N_2; 727 Torr / 28° C

Perchloratbestimmung mit Nitron:

Einwaage: 277,7 mg Substanz

Auswaage: 413,7 mg $(C_{20}H_{16}N_4) \cdot HClO_4$

Ber.: 47,57 % C 5,81 % H 5,05 % N 35,81 % ClO_4

Gef.: 48,20 % C 5,74 % H 5,05 % N 35,89 % ClO_4

3,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolidinium-perchlorat (42B)

Zu 5,2 g (50,9 mMol) Tetramethyl-methylendiamin in 40 ml absol. Äther wurden bei Raumtemperatur innerhalb von 40 Minuten unter Rühren 4,4 g (56,1 mMol) Acetylchlorid in 20 ml absol. Äther getropft und nach weiteren 30 Minuten 6,2 g (61,3 mMol) Triäthylamin zugesetzt. In die Suspension wurden innerhalb von 40 Minuten 8,78 g (56,1 mMol) 2-Chlor-2-phenyl-äthanol-(1)[61] in 20 ml absol. Äther getropft und 4 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur trocken gesaugt. Anschließend wurden die hygroskopischen Kristalle in 10 ml Wasser gelöst und in das Perchlorat überführt (S.61). Die erhaltenen Kristalle wurden einmal aus Äthanol und dreimal aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 13,0 g (92 % d.Th.) farbloser Kristalle

Schmp.: 109 - 110° C

Mischschmp.: mit (42A) zeigt keine Depression

NMR-Spektren: von (42A) und (42B) sind identisch (Fig.3, S.22)

Analyse: $C_{11}H_{16}ClNO_5$ (277,71)

4,098 mg Substanz: 7,165 mg CO_2; 2,170 mg H_2O

2,930 mg Substanz: 0,143 ml N_2; 727 Torr / 25° C

---

61) E.L.Eliel, C.Herrmann u. J.T.Traxler, J.Amer.chem.Soc. 78, 1197 (1956)

Perchloratbestimmung mit Nitron:

Einwaage: 266,7 mg Substanz

Auswaage: 397,8 mg $(C_{20}H_{16}N_4) \cdot HClO_4$

Ber.: 47,57 % C 5,81 % H 5,05 % N 35,81 % ClO_4

Gef.: 47,70 % C 5,93 % H 5,34 % N 35,93 % ClO_4

3,3-Dimethyl-5-phenyl-oxazolidinium-perchlorat (44)

Aus 7,7 g (75,4 mMol) Tetramethyl-methylendiamin und 6,51 g (82,9 mMol) Acetylchlorid in absol. Äther wurde durch anschließende Zugabe von 9,1 g (90 mMol) Triäthylamin und 16,67 g (82,9 mMol) 2-Brom-1-phenyl-äthanol-(1)[62] wie vorstehend beschrieben das Perchlorat (44) erhalten, welches dreimal aus Methanol/Wasser (1+2) umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 18,2 g (87 % d.Th.) farbloser Kristalle

Schmp.: 104 - 105° C

Mischschmp.: mit (42A) zeigt eine deutliche Depression

Analyse: $C_{11}H_{16}ClNO_5$ (277,71)

4,405 mg Substanz: 7,670 mg CO_2; 2,310 mg H_2O

3,050 mg Substanz: 0,148 ml N_2; 727 Torr / 25° C

Perchloratbestimmung mit Nitron:

Einwaage: 148,1 mg Substanz

Auswaage: 219,6 mg $(C_{20}H_{16}N_4) \cdot HClO_4$

Ber.: 47,57 % C 5,81 % H 5,05 % N 35,81 % ClO_4

Gef.: 47,52 % C 5,87 % H 5,31 % N 35,72 % ClO_4

---

62) Tage Bergkvist, Svensk Kem.Tid. 59, 24 - 7 (1947); C.A. 41, 5119g (1947)

3,3,4-Trimethyl-5-phenyl-oxazolidinium-jodid (46) bzw.-perchlorat (47)

7,0 g (37 mMol) 3,4-Dimethyl-5-phenyl-oxazolidin[29] und 14,0 g Methyljodid wurden für sich in dem doppelten Volumen Aceton gelöst. Die Lösungen wurden vereinigt, worauf unter starker Erwärmung nach kurzer Zeit farblose Kristalle ausfielen. Nach einer Stunde wurden diese abgesaugt, zweimal aus Isopropanol umkristallisiert und im Vakuum bei 70 - 80° C getrocknet, wobei sich die farblosen Kristalle gelb färbten.

Ausbeute: nahezu quantitativ

Schmp.: 172° C

Analyse: $C_{12}H_{18}JNO$ (319,19)

4,331 mg Substanz: 7,135 mg CO_2; 2,173 mg H_2O

2,599 mg Substanz: 0,099 ml N_2; 735 Torr / 27,7° C

Ber.:	45,15 % C	5,69 % H	4,39 % N
Gef.:	44,96 % C	5,62 % H	4,18 % N

Das Jodid (46) wurde in das Perchlorat (47) (S.61) überführt und zweimal aus Wasser sowie einmal aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 159 - 160° C farblose Kristalle

4-Phenyl-2-oxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-perchlorat (48)

Analog (42A) S. 74 wurde aus 3,4 g (18,7 mMol) Bis-piperidino-methan, 1,47 g (18,7 mMol) Acetylchlorid und 2,7 g (22,5 mMol) Styroloxid in wasserfreiem Acetonitril das Perchlorat (48) gewonnen, welches zweimal aus Äthanol/Wasser umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 2,9 g (49 % d.Th.) farbloser Kristalle

Schmp.: 102 - 103° C

Analyse: $C_{14}H_{20}ClNO_5$ (317,78)

4,122 mg Substanz: 8,045 mg CO_2; 2,420 mg H_2O

3,070 mg Substanz: 0,129 ml N_2; 727 Torr / 28° C

Perchloratbestimmung mit Nitron:

Einwaage: 162,2 mg Substanz

Auswaage: 210,5 mg $(C_{20}H_{16}N_4) \cdot HClO_4$

Ber.:	52,91 % C	6,35 % H	4,42 % N	31,30 % ClO_4
Gef.:	53,26 % C	6,57 % H	4,55 % N	31,26 % ClO_4

4-Phenyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-chlorid (49a)

Durch Spaltung von 8,6 g (46,2 mMol) Bis-morpholino-methan in 50 ml wasserfreiem Acetonitril mit 3,62 g (46,2 mMol) Acetylchlorid in 20 ml wasserfreiem Aceto-nitril gewonnenes N-Chlormethyl-morpholin wurde unter Rühren mit 6,66 (55,4 mMol) Styroloxid bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 24 Stunden war das α -chlorierte Amin in Lösung gegangen. Die klare Lösung wurde mit absol. Äther bis zur bleibenden Trübung versetzt und in ein Eisbad

gestellt. Nach einiger Zeit hatten sich farblose Kristalle gebildet. Diese wurden abgesaugt, viermal mit etwa 30 ml absol. Äther gewaschen, einmal aus wenig wasserfreiem Acetonitril umkristallisiert und im Vakuum bei 70 - 80° C getrocknet.

Ausbeute: 9,6 g (81 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle

Analyse: $C_{13}H_{18}ClNO_2$ (255,75)

5,203 mg Substanz: 11,468 mg CO_2; 3,317 mg H_2O

3,303 mg Substanz: 0,170 ml N_2; 732,5 Torr / 28,4° C

Chloridbestimmung:

Einwaage: 147,7 mg Substanz

Verbrauch: 5,75 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 61,05 % C 7,10 % H 5,48 % N 13,86 % Cl

Gef.: 60,15 % C 7,13 % H 5,61 % N 13,80 % Cl

4-Phenyl-2,8-dioxa-5-azoniaspiro(4.5)decan-perchlorat (49b)

Das hygroskopische Salz (49a) wurde in das Perchlorat (S. 61) überführt und einmal aus Wasser umkristallisiert.

Schmp.: 204 - 205° C farblose Kristalle

Analyse: $C_{13}H_{18}ClNO_6$ (319,75)

Perchloratbestimmung mit Nitron:

Einwaage: 321,2 mg Substanz

Auswaage: 413,8 mg $(C_{20}H_{16}N_4) \cdot HClO_4$

Ber.: 31,11 % ClO_4

Gef.: 31,04 % ClO_4

4-Phenyl-2-oxa-5-azoniaspiro(4.4)nonan-chlorid (50a)

1,2 g (10 mMol) N-Chlormethyl-pyrrolidin wurden in 10 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und nach Zusatz von 1,44 g (12 mMol) Styroloxid 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zu der klaren Lösung wurde vorsichtig tropfenweise absol. Äther bis zur bleibenden Trübung zugesetzt und erneut stehen gelassen. Nach einigen Stunden waren farblose Kristalle ausgefallen. Diese wurden abgesaugt, dreimal mit etwa 30 ml absol. Äther gewaschen und im Vakuum bei 70 - 80° C getrocknet.

Ausbeute: 2,0 g (83 % d.Th.) farbloser, äußerst hygroskopischer Kristalle

Analyse: $C_{13}H_{18}ClNO$ (239,75)

5,950 mg Substanz: 0,336 ml N_2; 735,5 Torr / 28° C

Chloridbestimmung:

Einwaage: 170,0 mg Substanz

Verbrauch: 7,10 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 5,85 % N 14,79 % Cl

Gef.: 6,19 % N 14,81 % Cl

4-Phenyl-2-oxa-5-azoniaspiro(4.4)nonan-perchlorat (50b)

Das hygroskopische Salz (50a) wurde in das Perchlorat (S. 61) überführt und einmal aus Äthanol/Wasser umkristallisiert.

Schmp.: 109 - 110° C farblose Kristalle

Analyse: $C_{13}H_{18}ClNO_5$ (303,75)

Perchloratbestimmung mit Nitron:

Einwaage: 152,9 mg Substanz

Auswaage: 207,1 mg $(C_{20}H_{16}N_4) \cdot HClO_4$

Ber.: 32,74 % ClO_4

Gef.: 32,63 % ClO_4

2,9-Dioxa-6-azoniaspiro(5.5)undecan-chlorid (53A) bzw. -perchlorat (54A)

6,1 g (45 mMol) N-Chlormethyl-morpholin wurden in 60 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert und unter Rühren eine Lösung von 3,8 g (65,4 mMol) Oxetan[63] in 20 ml wasserfreiem Acetonitril zugesetzt. Anschließend wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur und 2 1/2 Stunden bei 50° C Innentemperatur weitergerührt. Während auch beim Erwärmen eine beträchtliche Menge α-chloriertes Amin ungelöst blieb, färbte sich die darüberstehende, zunächst farblose Lösung mit zunehmender Erwärmungszeit braun. Nach dem Abkühlen wurde von nicht gelöstem N-Chlormethyl-morpholin abgesaugt und dem Filtrat das Acetonitril am Rotationsverdampfer entzogen. Zurück blieben zwei miteinander nicht mischbare Öle, von denen das eine braun und zähflüssig, das andere nahezu farblos und dünnflüssig war. Auf Zusatz von absol. Äther ging das farblose Öl in Lösung und konnte so abgetrennt werden. Nach Entfernen des Äthers wurden beide Öle in den Eisschrank

63) Houben-Weyl, Methoden der org.Chem., Bd. 6/3, 501 (1965)

gestellt. Über Nacht war das in Äther unlösliche Öl zu einem hygroskopischen Kristallbrei erstarrt, während das ätherlösliche Öl sich nicht verändert hatte.

Das farblose, ätherlösliche Öl wurde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach 2 Tagen begannen sich farblose Kristalle abzuscheiden, die beim Verdünnen mit absol. Äther nicht mehr in Lösung gingen. Nach 14 Tagen, in deren Verlauf die Kristallbildung erheblich zunahm, wurden farblose, hygroskopische Kristalle (53A) isoliert, dreimal mit wenig absol. Äther gewaschen und im Vakuum bei 70 - 80° C getrocknet.

Ausbeute: 0,35 g (4 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle

Analyse: $C_8H_{16}ClNO_2$ (193,68)

4,889 mg Substanz: 8,870 mg CO_2; 3,653 mg H_2O

4,440 mg Substanz: 0,295 ml N_2; 724,5 Torr / 27,4° C

Chloridbestimmung:

Einwaage: 72,0 mg Substanz

Verbrauch: 3,70 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 49,61 % C 8,33 % H 7,23 % N 18,31 % Cl

Gef.: 49,51 % C 8,36 % H 7,20 % N 18,22 % Cl

Die bräunlichen Kristalle, die an der Luft zerliefen und nach Formaldehyd rochen, wurden in das Perchlorat (54A) (S. 61) überführt, welches in feinen Kristallnadeln ausfiel. Diese wurden viermal aus Wasser und anschließend einmal aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,0 g (17 % d.Th.) farbloser Kristallnadeln

Schmp.: 156 - 157° C (Lit.: 157° C[18])

Analyse: $C_8H_{16}ClNO_6$ (257,68)

Perchloratbestimmung mit Nitron:

Einwaage: 85,6 mg Substanz

Auswaage: 136,9 mg $(C_{20}H_{16}N_4) \cdot HClO_4$

Ber.: 38,60 % ClO_4

Gef.: 38,53 % ClO_4

N-(3-Chlorpropyloxymethyl)-morpholin-hydrochlorid (51)

4,8 g (35,4 mMol) N-Chlormethyl-morpholin wurden in 30 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert und unter Rühren eine Lösung von 3,68 g (38,9 mMol) 3-Chlor-propanol-(1)[64] in 10 ml wasserfreiem Acetonitril zugetropft. Es erfolgte Auflösung des α -chlorierten Amins. Die Lösung wurde einige Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgesaugt, das zurückbleibende Öl mit absol. Äther übergossen und in Eis gestellt. Unter Reiben mit einem Glasstab entstanden farblose Kristalle. Diese wurden isoliert, einmal aus wasserfreiem Aceton umkristallisiert, mit wenig absol. Äther gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur trocken gesaugt.

Ausbeute: 6,5 g (80 % d.Th.) farbloser, äußerst hygroskopischer Kristalle

64) C.G.Derick u. D.W.Bissell, J.Amer.chem.Soc. 38, 2481 - 82 (1916)

Analyse: $C_8H_{17}Cl_2NO_2$ (230,15)

Chloridbestimmung (Ion):

Einwaage: 171,1 mg Substanz

Verbrauch: 7,55 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Chloridbestimmung (Gesamt):

Einwaage: 166,0 mg Substanz

Verbrauch: 14,30 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 15,41 % Cl (Ion) 30,82 % Cl (Gesamt)

Gef.: 15,65 % Cl (Ion) 30,54 % Cl (Gesamt)

2,9-Dioxa-6-azoniaspiro(5.5)undecan-chlorid (53B)

3,6 g (15,6 mMol) (51) wurden mit überschüssiger gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt, das ausgeschiedene Öl in Methylenchlorid aufgenommen und kurze Zeit über Phosphorpentoxid getrocknet. Nach dem Filtrieren wurde eine klare Lösung erhalten, der das Methylenchlorid am Rotationsverdampfer entzogen wurde. Zurück blieb ein farbloses Öl, welches sich bis auf wenige Kristalle vollständig in absol. Äther löste. Nach 14 Tagen wurden, wie unter (53A) S.82 beschrieben, farblose, hygroskopische Kristalle isoliert.

Ausbeute: 0,6 g (20 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristalle

Analyse: $C_8H_{16}ClNO_2$ (193,68)

3,433 mg Substanz: 6,233 mg CO_2; 2,602 mg H_2O

2,818 mg Substanz: 0,184 ml N_2; 727,5 Torr / 25,9° C

Chloridbestimmung:

Einwaage: 81,9 mg Substanz

Verbrauch: 4,18 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 49,61 % C 8,33 % H 7,23 % N 18,31 % Cl

Gef.: 49,55 % C 8,48 % H 7,13 % N 18,10 % Cl

2,9-Dioxa-6-azoniaspiro(5.5)undecan-perchlorat (54B)

Das hygroskopische Salz (53B) wurde in das Perchlorat (S. 61) überführt und einmal aus Wasser umkristallisiert.

Schmp.: 157° C (Lit.: 157° C[18])

Mischschmp.: mit (54A) zeigt keine Depression

IR-Spektren: von (54A) und (54B) sind identisch

Analyse: $C_8H_{16}ClNO_6$ (257,68)

Perchloratbestimmung mit Nitron:

Einwaage: 63,3 mg Substanz

Auswaage: 101,2 mg $(C_{20}H_{16}N_4) \cdot HClO_4$

Ber.: 38,60 % ClO_4

Gef.: 38,52 % ClO_4

N-(4-Chlorbutyloxymethyl)-morpholin-hydrochlorid (55)

9,2 g (67,9 mMol) N-Chlormethyl-morpholin wurden in 60 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert und unter Rühren eine Lösung von 8,1 g (74,7 mMol) 4-Chlor-butanol-(1) in 20 ml wasserfreiem Acetonitril zugetropft. Es erfolgte

Auflösung des α -chlorierten Amins. Die Lösung wurde einige Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgesaugt. Das zurückbleibende Öl kristallisierte nach Stehenlassen im Eisschrank zu farblosen Kristallen aus. Diese wurden isoliert, einmal aus wasserfreiem Aceton umkristallisiert, mit wenig absol. Äther gewaschen und anschließend im Vakuum bei Raumtemperatur trocken gesaugt.

Ausbeute: 13,5 g (82 % d.Th.) farbloser, äußerst hygroskopischer Kristalle

Analyse: $C_9H_{19}Cl_2NO_2$ (244,17)

Chloridbestimmung (Ion):

Einwaage: 181,0 mg Substanz

Verbrauch: 7,40 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Chloridbestimmung (Gesamt):

Einwaage: 144,7 mg Substanz

Verbrauch: 11,87 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 14,52 % Cl (Ion) 29,04 % Cl (Gesamt)

Gef.: 14,50 % Cl (Ion) 29,09 % Cl (Gesamt)

3-Dimethylaminomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran-hydrochlorid (63)

Zu durch Spaltung von 10,1 g (98,8 mMol) Tetramethylmethylendiamin in 40 ml wasserfreiem Methylenchlorid mit 7,76 g (98,8 mMol) Acetylchlorid in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid gewonnenem N-Chlormethyl-dimethylamin wurde

unter Rühren im Verlaufe einer Stunde eine Lösung von 8,31 g (98,8 mMol) Dihydro-4H-pyran in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid getropft. Schon nach kurzer Zeit setzte unter deutlicher Wärmeentwicklung die Reaktion ein. Gegen Ende der Zugabe wurde die Lösung für wenige Augenblicke klar, worauf farblose Kristalle auszufallen begannen. Nach mehrstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurden die an der Luft beständigen Kristalle auf einer Fritte gesammelt, mit absol. Petroläther mehrmals gut gewaschen und zweimal aus Isopropanol umkristallisiert. Ebenso wurde mit den Kristallen verfahren, die erhalten wurden, nachdem die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingeengt worden war.

Ausbeute: 16,8 g (96 % d.Th.) farbloser Kristalle
Schmp.: 192 - 194° C (unter Braunfärbung)
Analyse: $C_8H_{16}ClNO$ (177,68)

4,400 mg Substanz: 8,670 mg CO_2; 3,548 mg H_2O
4,674 mg Substanz: 0,333 ml N_2; 738 Torr / 29° C
11,11 mg Substanz: 3,16 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

Ber.: 54,08 % C 9,08 % H 7,88 % N 19,96 % Cl
Gef.: 53,77 % C 9,02 % H 7,82 % N 20,20 % Cl

3-Dimethylaminomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran (64)

13,5 g (76 mMol) (63) wurden in der zur Lösung notwendigen Menge Wasser gelöst, mit 30-prozent. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und die freie Base

in Äther aufgenommen. Anschließend wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und die klare Lösung nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat am Rotationsverdampfer eingeengt. Es hinterblieb eine farblose Flüssigkeit, die im Wasserstrahlvakuum destilliert wurde.

Ausbeute: 7,2 g (67 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit von aminartigem Geruch

$Sdp._{10}$ = 56 - 57° C $n_D^{20°}$ = 1,4617

Analyse: $C_8H_{15}NO$ (141,22)

2,401 mg Substanz: 5,974 mg CO_2; 2,284 mg H_2O

2,197 mg Substanz: 0,197 ml N_2; 730,5 Torr / 26,9° C

Ber.: 68,04 % C 10,71 % H 9,92 % N

Gef.: 67,90 % C 10,65 % H 9,81 % N

Methojodid (65)

3,0 g (21,3 mMol) (64) wurden in 4 ml Äthanol gelöst und 2 ml Methyljodid zugetropft. Unter lebhafter Erwärmung begannen nach kurzer Zeit Kristalle auszufallen. Nach dem Abkühlen wurde der Kristallbrei auf einer Fritte scharf abgesaugt und zweimal aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,9 g (82 % d.Th.) farbloser Kristalle

Schmp.: 170 - 172° C (unter Braunfärbung)

Analyse: $C_9H_{18}JNO$ (283,16)

4,732 mg Substanz: 6,606 mg CO_2; 2,709 mg H_2O

4,147 mg Substanz: 0,181 ml N_2; 722,5 Torr / 27,8° C

Jodidbestimmung nach Volhard:

Einwaage: 101,3 mg Substanz

Verbrauch: 3,60 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.:	38,17 % C	6,41 % H	4,95 % N	44,82 % J
Gef.:	38,10 % C	6,41 % H	4,70 % N	45,10 % J

3-Pyrrolidinomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran-hydrochlorid (66)

1,2 g (10 mMol) N-Chlormethyl-pyrrolidin wurden in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und eine Lösung von 0,84 g (10 mMol) Dihydro-4H-pyran in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid unter Rühren zugetropft. Die Reaktion verlief exotherm. Nach einer Stunde wurde der klaren Lösung das Methylenchlorid am Rotationsverdampfer entzogen. Zurück blieb eine farblose Substanz, die dreimal aus wenig Isopropanol umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 2,0 g (98 % d.Th.) farbloser Kristalle

Schmp.: 201 - 203° C (unter Braunfärbung)

Analyse: $C_{10}H_{18}ClNO$ (203,72)

3,253 mg Substanz: 7,033 mg CO_2; 2,539 mg H_2O

4,369 mg Substanz: 0,265 ml N_2; 730,5 Torr / 26,6° C

14,04 mg Substanz: 3,25 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

Ber.:	58,96 % C	8,91 % H	6,88 % N	17,40 % Cl
Gef.:	59,00 % C	8,73 % H	6,64 % N	17,76 % Cl

3-Pyrrolidinomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran (67)

Aus 20,4 g (100 mMol) (66) wie unter (64) S. 87 beschrieben.

Ausbeute: 8,2 g (49 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit von aminartigem Geruch

$Sdp._{11}$ = 101 - 103° C $n_D^{21°}$ = 1,4888

Analyse: $C_{10}H_{17}NO$ (167,25)

2,736 mg Substanz: 7,178 mg CO_2; 2,526 mg H_2O

4,278 mg Substanz: 0,327 ml N_2; 735,0 Torr / 27,2° C

Ber.: 71,81 % C 10,25 % H 8,38 % N

Gef.: 71,59 % C 10,33 % H 8,41 % N

3-Piperidinomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran-hydrochlorid (68)

Aus durch Spaltung von 18,23 g (100 mMol) Bis-piperidinomethan mit 7,85 g (100 mMol) Acetylchlorid gewonnenem N-Chlormethyl-piperidin und 8,41 g (100 mMol) Dihydro-4H-pyran wie unter (63) S. 86 beschrieben.

Ausbeute: 21,0 g (97 % d.Th.) farbloser Kristalle

Schmp.: 205 - 207° C (unter Braunfärbung)

Analyse: $C_{11}H_{20}ClNO$ (217,75)

3,861 mg Substanz: 8,540 mg CO_2; 3,230 mg H_2O

3,900 mg Substanz: 0,226 ml N_2; 722,5 Torr / 27,5° C

Chloridbestimmung:

Einwaage: 107,0 mg Substanz

Verbrauch: 4,86 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.:	60,66 % C	9,26 % H	6,44 % N	16,28 % Cl
Gef.:	60,36 % C	9,36 % H	6,26 % N	16,11 % Cl

3-Piperidinomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran (69)

Aus 17,0 g (78 mMol) (68) wie unter (64) S. 87 beschrieben.

Ausbeute: 10,5 g (75 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit

$Sdp._9$ = 108 - 109° C $n_D^{20°}$ = 1,4921

Analyse: $C_{11}H_{19}NO$ (181,28)

2,768 mg Substanz: 7,368 mg CO_2; 2,632 mg H_2O

2,596 mg Substanz: 0,188 ml N_2; 722,5 Torr / 27,7° C

Ber.:	72,87 % C	10,56 % H	7,73 % N
Gef.:	72,64 % C	10,64 % H	7,82 % N

3-Morpholinomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran-hydrochlorid (70)

Aus durch Spaltung von 19,2 g (103 mMol) Bis-morpholinomethan mit 8,09 g (103 mMol) Acetylchlorid gewonnenem N-Chlormethyl-morpholin und 8,67 g (103 mMol) Dihydro-4H-pyran wie unter (63) S. 86 beschrieben.

Ausbeute: 20,5 g (91 % d.Th.) farbloser Kristalle

Schmp.: 199 - 201° C (unter Braunfärbung)

Analyse: $C_{10}H_{18}ClNO_2$ (219,72)

3,331 mg Substanz: 6,652 mg CO_2; 2,438 mg H_2O

5,425 mg Substanz: 0,311 ml N_2; 740,0 Torr / 27,3° C

5,100 mg Substanz: 1,16 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

Ber.:	54,65 % C	8,26 % H	6,38 % N	16,14 % Cl
Gef.:	54,50 % C	8,19 % H	6,35 % N	16,15 % Cl

3-Morpholinomethyl-5,6-dihydro-4H-pyran (71)

Aus 16,0 g (72,8 mMol) (70) wie unter (64) S.87 beschrieben.

Ausbeute: 11,5 g (86 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit

$Sdp._{10}$ = 118 - 119° C $n_D^{20°}$ = 1,4940

Analyse: $C_{10}H_{17}NO_2$ (183,25)

4,836 mg Substanz: 11,590 mg CO_2; 4,006 mg H_2O

5,208 mg Substanz: 0,362 ml N_2; 729,0 Torr / 27,1° C

Ber.:	65,56 % C	9,35 % H	7,64 % N
Gef.:	65,40 % C	9,27 % H	7,58 % N

2-Methyl-3-dimethylaminomethyl-4,5-dihydrofuran-hydrochlorid (73)

6,5 g (69,4 mMol) N-Chlormethyl-dimethylamin wurden in 30 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert und unter Rühren eine Lösung von 5,84 g (69,4 mMol) 4,5-Dihydro-2-methylfuran in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid zugetropft. Innerhalb kurzer Zeit begann die Reaktion unter Wärmeentwicklung einzusetzen, wobei das α-chlorierte Amin nach und nach in Lösung ging. Nach mehrstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur waren kleine farblose Kristalle ausgefallen, die auf einer Fritte gesammelt, mit absol. Äther mehrmals gewaschen und aus wasserfreiem Acetonitril/Äther vorsichtig bei 70 - 80° C umkristallisiert wurden. Der überwiegende Teil der Substanz wurde durch Einengen der Mutterlauge am Rotationsverdampfer gewonnen.

Ausbeute: 10,0 g (81 % d.Th.) eines farblosen, stark hygroskopischen Pulvers

Analyse: $C_8H_{16}ClNO$ (177,68)

4,445 mg Substanz: 0,328 ml N_2; 733,0 Torr / 25,7° C

Chloridbestimmung:

Einwaage: 153,3 mg Substanz

Verbrauch: 8,78 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 7,88 % N 19,96 % Cl

Gef.: 8,13 % N 20,31 % Cl

2-Methyl-3-dimethylaminomethyl-4,5-dihydrofuran (74)

9,0 g (50,6 mMol) (73) wurden in der zur Lösung notwendigen Menge Wasser gelöst, mit 30-prozent. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und die freie Base in Äther aufgenommen. Anschließend wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und die klare Lösung nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat am Rotationsverdampfer eingeengt. Es blieb eine farblose Flüssigkeit zurück, die selbst im Feinvakuum unter schonenden Bedingungen nur unter Verlusten destilliert werden konnte.

Ausbeute: 2,8 g (39 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit, die sich schon nach wenigen Tagen auch beim Stehenlassen unter Lichtausschluß bräunlich färbte.

Sdp.$_5$ = 40 - 42° C $\quad n_D^{22°}$ = 1,4595

Analyse: $C_8H_{15}NO$ (141,22)

4,177 mg Substanz: 10,406 mg CO_2; 4,019 mg H_2O

2,430 mg Substanz: 0,224 ml N_2; 736,0 Torr / 27,2° C

Ber.:	68,04 % C	10,71 % H	9,92 % N
Gef.:	67,98 % C	10,77 % H	10,15 % N

2-Methyl-3-piperidinomethyl-4,5-dihydrofuran-hydrochlorid (75)

Aus 6,0 g (44,9 mMol) N-Chlormethyl-piperidin und 3,78 g (44,9 mMol) 4,5-Dihydro-2-methylfuran wie unter

(73) S.93 beschrieben. Es wurden farblose, nicht hygroskopische Kristalle erhalten, die aus Acetonitril vorsichtig bei 70 - 80° C umkristallisiert wurden.

Ausbeute: 8,8 g (90 % d.Th.) farbloser Kristalle

Schmp.: 171 - 172° C (unter Braunfärbung)

Analyse: $C_{11}H_{20}ClNO$ (217,75)

3,012 mg Substanz: 6,658 mg CO_2; 2,458 mg H_2O

3,862 mg Substanz: 0,220 ml N_2; 736,0 Torr / 27,1° C

10,59 mg Substanz: 2,47 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

Ber.:	60,66 % C	9,26 % H	6,44 % N	16,28 % Cl
Gef.:	60,32 % C	9,13 % H	6,27 % N	16,50 % Cl

2-Methyl-3-piperidinomethyl-4,5-dihydrofuran (76)

Aus 5,0 g (23 mMol) (75) wie unter (74) S.94 beschrieben.

Ausbeute: 3,2 g (77 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit, die sich schon nach wenigen Tagen auch beim Stehenlassen unter Lichtausschluß bräunlich färbte.

$Sdp._{0,01}$ = 42 - 43° C $n_D^{22°}$ = 1,4905

Analyse: $C_{11}H_{19}NO$ (181,28)

3,806 mg Substanz: 10,103 mg CO_2; 3,520 mg H_2O

3,607 mg Substanz: 0,256 ml N_2; 733,0 Torr / 26,0° C

Ber.:	72,87 % C	10,56 % H	7,73 % N
Gef.:	72,44 % C	10,35 % H	7,83 % N

2-Methyl-3-morpholinomethyl-4,5-dihydrofuran-hydrochlorid (77)

Aus 9,68 g (71,4 mMol) N-Chlormethyl-morpholin und 6,06 g (71,4 mMol) 4,5-Dihydro-2-methylfuran wie unter (73) S.93 beschrieben. Es wurden farblose, nicht hygroskopische Kristalle erhalten, die dreimal vorsichtig aus Isopropanol umkristallisiert wurden.

Ausbeute: 14,9 g (94 % d.Th.) farbloser Kristalle
Schmp.: 161 - 162° C (unter Braunfärbung)
Analyse: $C_{10}H_{18}ClNO_2$ (219,72)

2,536 mg Substanz: 5,046 mg CO_2; 1,868 mg H_2O
5,507 mg Substanz: 0,302 ml N_2; 735,5 Torr / 27,4° C
5,62 mg Substanz: 1,26 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

Ber.:	54,65 % C	8,26 % H	6,38 % N	16,14 % Cl
Gef.:	54,30 % C	8,24 % H	6,03 % N	15,92 % Cl

2-Methyl-3-morpholinomethyl-4,5-dihydrofuran (78)

Aus 15,7 g (71,5 mMol) (77) wie unter (74) S.94 beschrieben.

Ausbeute: 4,2 g (32 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit, die sich schon nach wenigen Tagen auch beim Stehenlassen unter Lichtausschluß bräunlich färbte.

$Sdp._{0,3}$ = 60 - 61° C $n_D^{22°}$ = 1,4895

Analyse: $C_{10}H_{17}NO_2$ (183,25)

1,957 mg Substanz: 4,680 mg CO_2; 1,635 mg H_2O

3,747 mg Substanz: 0,260 ml N_2; 736,5 Torr / 26,3° C

Ber.: 65,56 % C 9,35 % H 7,64 % N

Gef.: 65,26 % C 9,35 % H 7,67 % N

1-Äthoxy-3-morpholino-propen-(1) (80)

15,6 g (115 mMol) N-Chlormethyl-morpholin wurden in 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert. Bei Kühlung mit einem Eis-Wasserbad wurde unter Rühren eine Lösung von 8,3 g (115 mMol) Vinyl-äthyl-äther in 25 ml wasserfreiem Methylenchlorid zugetropft. Das α-chlorierte Amin ging nach und nach in Lösung, wobei eine klare, gelbliche Lösung erhalten wurde. Es wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, anschließend 12,85 g (127 mMol) Triäthylamin unter Eiskühlung zugetropft und einige Stunden gerührt. Ausgeschiedenes Triäthylammoniumchlorid (15,8 g) wurde abgesaugt, mehrmals mit Äther gewaschen, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand nach Einbringen in ein vorgeheiztes Ölbad durch rasche Destillation im Feinvakuum fraktioniert.

Ausbeute: 9,6 g (49 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit, die sich schon nach wenigen Tagen auch beim Stehenlassen unter Lichtausschluß braun färbte.

$Sdp._{0,01}$ = 37 - 39° C $n_D^{22°}$ = 1,4699

Analyse: $C_9H_{17}NO_2$ (171,24)

4,023 mg Substanz: 9,255 mg CO_2; 3,602 mg H_2O

4,083 mg Substanz: 0,300 ml N_2; 734,0 Torr / 26,3° C

Ber.:	63,13 % C	10,01 % H	8,18 % N
Gef.:	62,78 % C	10,02 % H	8,09 % N

a) Überführung in das 3-Morpholino-propionaldehyd-diäthylacetal (81)[65]

7,4 g (80) wurden mit 8 g Äthanol und 15,4 g Bortrifluorid-Ätherat (ca. 48 %) 5 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand mit überschüssiger 10-prozent. Natronlauge zersetzt, die organische Phase in Äther aufgenommen und die wäßrige Phase mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, der Äther am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand im Feinvakuum fraktioniert.

Farblose Flüssigkeit vom $Sdp._{0,01}$ = 50-52° C, $n_D^{22°}$ = 1,4475

Analyse: $C_{11}H_{23}NO_3$ (217,30)

65) Houben-Weyl, Methoden der org.Chem., Bd. 6/3, 229 (1965)

4,263 mg Substanz: 9,493 mg CO_2; 4,133 mg H_2O

4,170 mg Substanz: 0,252 ml N_2; 729,5 Torr / 27,0° C

Ber.: 60,80 % C 10,67 % H 6,45 % N

Gef.: 60,77 % C 10,85 % H 6,60 % N

b) Überführung in das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des 3-Morpholino-propionaldehyds (82)

Entsprechend der Vorschrift von Oda[50] wurde 1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 12 ml 85-prozent. Phosphorsäure gelöst, die Lösung mit 1 g (81) versetzt und eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Die Mischung wurde 2 Tage stehen gelassen, anschließend mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert und das dunkelbraune Hydrazon gefällt. Dieses wurde in absol. Äthanol gelöst und erneut mit Phosphorsäure ausgefällt. Der ockerfarbene, in Äthanol praktisch unlösliche Niederschlag wurde zweimal aus Wasser umkristallisiert.

Ockerfarbenes, feinkristallines Pulver.

Schmp.: 186° C Zersetzung

Analyse: $C_{13}H_{20}N_5O_9P$ (421,31)

4,129 mg Substanz: 5,656 mg CO_2; 1,662 mg H_2O

2,471 mg Substanz: 0,372 ml N_2; 737 Torr / 28,0° C

Ber.: 37,06 % C 4,79 % H 16,63 % N

Gef.: 37,38 % C 4,50 % H 16,55 % N

1-Äthoxy-3-piperidino-propen-(1) (83)

10,0 g (74,9 mMol) N-Chlormethyl-piperidin wurden in 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert. Bei Kühlung mit einem Eis-Wasserbad wurde unter Rühren eine Lösung von 5,4 g (74,9 mMol) Vinyl-äthyl-äther in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid zugetropft. Das α-chlorierte Amin ging nach und nach in Lösung, wobei eine klare, gelbliche Lösung erhalten wurde. Der nach dem Einengen am Rotationsverdampfer hinterbleibende Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen, mit 15-prozent. Natronlauge alkalisch gemacht, das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und die wäßrige Phase mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand nach Einbringen in ein vorgeheiztes Ölbad durch rasche Destillation im Feinvakuum fraktioniert.

Ausbeute: 7,0 g (55 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit, die sich schon nach wenigen Tagen auch beim Stehenlassen unter Lichtausschluß braun färbte.

$Sdp._{0,01}$ = 35 - 37° C $n_D^{22°}$ = 1,4685

Analyse: $C_{10}H_{19}NO$ (169,27)

4,329 mg Substanz: 11,197 mg CO_2; 4,363 mg H_2O

3,395 mg Substanz: 0,250 ml N_2; 736,5 Torr / 29,1° C

Ber.:	70,96 % C	11,31 % H	8,28 % N
Gef.:	70,58 % C	11,28 % H	8,06 % N

Umsetzung von N-Chlormethyl-morpholin mit Methyl-isobutenyl-äther (Weg A)

19,0 g (140 mMol) N-Chlormethyl-morpholin wurden in 60 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert und unter Rühren eine Lösung von 12,07 g (140 mMol) Methyl-isobutenyl-äther[35] in 30 ml wasserfreiem Methylenchlorid zugetropft. Es erfolgte Auflösung des α-chlorierten Amins. Nach beendeter Zugabe wurde die klare, leicht gelbliche Lösung noch eine Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wurden die flüchtigen Anteile im Vakuum entfernt und ein gelbes, viskoses Öl erhalten, das beim Stehenlassen unter Braunfärbung an Viskosität zunahm.

Methyl-(α-chlor-γ-morpholino-neopentyl)-äther (84):

Ausbeute: nahezu quantitativ (Rohprodukt)

$C_{10}H_{20}ClNO_2$ (221,74)

a) Hydrolyse von (84)

20 g (90 mMol) des Rohproduktes (84) wurden analog der Vorschrift von Popowa[33] mit 50 ml 2 n Natronlauge geschüttelt. Das ausgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen, die wäßrige Phase mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, die ätherischen Lösungen nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat am Rotationsverdampfer eingeengt und im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Morpholinopivalaldehyd (85A):

Ausbeute: 12,3 g (80 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit von fruchtartigem Geruch

$Sdp._9$ = 98 - 100° C (Lit.: $Sdp._3$ = 89 - 90° C[55])

$n_D^{20°}$ = 1,4591 (Lit.: $n_D^{20°}$ = 1,4597[55])

Analyse: $C_9H_{17}NO_2$ (171,24)

3,138 mg Substanz: 7,237 mg CO_2; 2,829 mg H_2O

2,737 mg Substanz: 0,209 ml N_2; 733,5 Torr / 26,4° C

Ber.:	63,13 % C	10,01 % H	8,18 % N
Gef.:	62,94 % C	10,09 % H	8,40 % N

Morpholinopivalaldehyd-hydrochlorid (86A):

Beim Stehenlassen an der Luft schieden sich aus der Lösung des Rohproduktes (84) in wenig Methylenchlorid farblose Kristallnadeln ab, die zweimal aus Acetonitril/Äther umkristallisiert wurden.

Schmp.: 180° C Zersetzung (Lit.: 182,5 - 183,5° C Zersetzung (abs.Äthanol/Äther[55])

Analyse: $C_9H_{18}ClNO_2$ (207,71)

4,193 mg Substanz: 7,962 mg CO_2; 3,286 mg H_2O

3,729 mg Substanz: 0,230 ml N_2; 738,5 Torr / 26,1° C

7,35 mg Substanz: 1,76 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

Ber.:	52,05 % C	8,74 % H	6,74 % N	17,08 % Cl
Gef.:	51,82 % C	8,77 % H	6,84 % N	16,97 % Cl

b) Methanolyse von (84)

8,9 g (40 mMol) des Rohproduktes (84) wurden analog der Vorschrift von Popowa[33] mit 126 g absol. Methanol versetzt. Unter starker Erwärmung setzte die Reaktion ein, wobei sich die Lösung rotbraun färbte. Nach eintägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde diese am Rotationsverdampfer eingeengt. Die hinterbleibende Lösung wurde mit absol. Äther bis zur bleibenden Trübung versetzt, worauf schon nach kurzer Zeit farblose Kristallnadeln ausfielen. Die hygroskopischen Kristalle wurden auf einer Fritte gesammelt, mehrmals mit absol. Äther gewaschen, zweimal aus absol. Acetonitril/Äther und einmal aus wenig wasserfreiem Acetonitril umkristallisiert.

Morpholinopivalaldehyd-dimethylacetal-hydrochlorid (88A):

Ausbeute: 8,5 g (84 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristallnadeln

Schmp.: 148° C Zersetzung

Analyse: $C_{11}H_{24}ClNO_3$ (253,78)

3,215 mg Substanz: 6,082 mg CO_2; 2,739 mg H_2O
5,947 mg Substanz: 0,298 ml N_2; 739,0 Torr / 25,4° C
10,05 mg Substanz: 1,97 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

Ber.:	52,06 % C	9,53 % H	5,52 % N	13,97 % Cl
Gef.:	51,62 % C	9,53 % H	5,57 % N	13,88 % Cl

Morpholinopivalaldehyd-dimethylacetal (87A):

7,6 g (30 mMol) (88A) wurden in der zur Lösung notwendigen Menge Wasser gelöst, mit 30-prozent. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und die freie Base in Äther aufgenommen. Anschließend wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und die klare Lösung nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat am Rotationsverdampfer eingeengt. Es hinterblieb eine farblose Flüssigkeit, die im Wasserstrahlvakuum destilliert wurde.

Ausbeute: 5,9 g (91 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit

$Sdp._{10}$ = 113 - 114° C $\qquad n_D^{21°} = 1{,}4515$

Analyse: $C_{11}H_{23}NO_3$ (217,31)

4,408 mg Substanz: 9,846 mg CO_2; 4,099 mg H_2O

3,652 mg Substanz: 0,226 ml N_2; 729,0 Torr / 27,3° C

Ber.:	60,80 % C	10,67 % H	6,45 % N
Gef.:	60,96 % C	10,41 % H	6,75 % N

c) Hydrolyse von (87A)

2,0 g (87A) wurden entsprechend der Vorschrift von Wohl[66] auf -10° C abgekühlt und zu 11 ml rauchender Salzsäure in einer Kältemischung getropft. Die Flüssigkeit wurde mit der Eismischung in 5 Stunden auf Raumtemperatur gebracht und anschließend am Rotationsverdampfer bei etwa 35° C möglichst

66) A.Wohl, W.Hertzberg u. M.S.Losanitsch, Ber.dtsch.chem.Ges. 38, 4162 (1905)

weit eingeengt. Der erhaltene Sirup kristallisierte nach Zugabe einiger Tropfen Acetonitril durch. Die farblosen Kristalle wurden aus Acetonitril/Äther umkristallisiert.

Morpholinopivalaldehyd-hydrochlorid (86A)[55]:

Schmp.: 180° C Zersetzung

Die IR-Spektren der nach a) und c) gewonnenen Hydrochloride (86A) sind identisch.

Umsetzung von N-Chlormethyl-morpholin mit Methyl-α-chlorisobutyl-äther (Weg B)

8,3 g (61,2 mMol) N-Chlormethyl-morpholin wurden in 40 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert und unter Rühren mit 9,0 g (73,5 mMol) Methyl-α-chlorisobutyl-äther[35] bei Raumtemperatur versetzt. Nach 2 Stunden wurde eine klare, farblose Lösung erhalten, der nach weiteren 2 Stunden das Methylenchlorid am Rotationsverdampfer entzogen wurde, wobei farblose Kristalle erhalten wurden, die an der Luft rasch unter Abspaltung von Chlorwasserstoff zerliefen. Die Kristalle wurden mit absol. Äther mehrmals gewaschen und 2 Stunden an der Ölpumpe bei 0,01 Torr und Raumtemperatur getrocknet.

Methyl-(α-chlor-γ-morpholino-neopentyl)-äther-hydrochlorid (89):

Ausbeute: nahezu quantitativ

Analyse: $C_{10}H_{21}Cl_2NO_2$ (258,20)

6,390 mg Substanz: 0,301 ml N_2; 736,0 Torr / 27,5° C

Chloridbestimmung:

Einwaage: 99,2 mg Substanz

Verbrauch: 7,53 ml 0,1 n $AgNO_3$-Lösung (Feinbürette)

Ber.: 5,43 % N 27,47 % Cl

Gef.: 5,18 % N 26,91 % Cl

a) Hydrolyse von (89)

Wie unter Weg A c) S.104 beschrieben, wurde eine wäßrige Lösung von (89) am Rotationsverdampfer möglichst weit eingeengt und die erhaltenen Kristalle zweimal aus Acetonitril/Äther umkristallisiert.

Morpholinopivalaldehyd-hydrochlorid (86B)[55]:

Schmp.: 180° C Zersetzung
IR-Spektren: von (86A) und (86B) sind identisch

Morpholinopivalaldehyd (85B)[55]:

Aus 13 g (50,3 mMol) (89) mit überschüssiger 30-prozent. Natronlauge wie unter (87A) S.104 beschrieben.

Ausbeute: 7,0 g (81 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit von fruchtartigem Geruch

$Sdp._{10}$ = 100 - 102° C $n_D^{20°}$ = 1,4590

IR-Spektren: von (85A) und (85B) sind identisch

Analyse: $C_9H_{17}NO_2$ (171,24)

3,537 mg Substanz: 8,185 mg CO_2; 3,188 mg H_2O

4,569 mg Substanz: 0,347 ml N_2; 729,0 Torr / 26,9° C

Ber.:	63,13 % C	10,01 % H	8,18 % N
Gef.:	63,15 % C	10,09 % H	8,29 % N

Umsetzung von N-Chlormethyl-morpholin mit Isobutyraldehyd-dimethylacetal (Weg C)

5,4 g (39,8 mMol) N-Chlormethyl-morpholin wurden in 40 ml wasserfreiem Methylenchlorid suspendiert, mit 9,42 g (79,6 mMol) Isobutyraldehyd-dimethylacetal[67] bei Raumtemperatur vereinigt und 8 Stunden bei etwa 40° C gerührt. Während nahezu die Hälfte des α-chlorierten Amins ungelöst blieb, färbte sich die darüberstehende Lösung mit zunehmender Erwärmungszeit dunkelrot. Nach dem Abkühlen wurde das N-Chlormethyl-morpholin abgesaugt, mehrmals mit wasserfreiem Methylenchlorid ausgewaschen, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand in wenig warmem, wasserfreiem Acetonitril aufgenommen. Nach

67) Analog Isobutyraldehyd-diäthylacetal: F.M.Hamer u. R.J.Rathbone, J.chem.Soc. (London) 1945, 597 Sdp.: 103 - 5° C Lit.: 103 - 4° C, L.Schmerling u. V.N.Ipatieff, Amer.Pat. 2412012 C.A.41, 2070 (1947)

einiger Zeit bildeten sich Kristalle, die mehrmals aus absol. Acetonitril/Äther und einmal aus wenig wasserfreiem Acetonitril umkristallisiert wurden.

Morpholinopivalaldehyd-dimethylacetal-hydrochlorid (88C):

Ausbeute: 2,0 g (20 % d.Th.) farbloser, hygroskopischer Kristallnadeln

Schmp.: 148° C Zersetzung

IR-Spektren: von (88A) und (88C) sind identisch

Analyse: $C_{11}H_{24}ClNO_3$ (253,78)

2,754 mg Substanz: 5,211 mg CO_2; 2,301 mg H_2O

4,995 mg Substanz: 0,253 ml N_2; 738,0 Torr / 28,0° C

10,53 mg Substanz: 2,11 ml 0,02 n $AgNO_3$-Lösung

Ber.:	52,06 % C	9,53 % H	5,52 % N	13,97 % Cl
Gef.:	51,64 % C	9,35 % H	5,57 % N	14,19 % Cl

Umsetzung von N-Chlormethyl-morpholin mit 1-Morpholino-isobuten-(1) (Weg D)

15,3 g (113 mMol) N-Chlormethyl-morpholin wurden in 50 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert und unter Rühren 15,9 g (113 mMol) 1-Morpholino-isobuten-(1)[68] zugetropft, wobei das α-chlorierte Amin nach und nach in Lösung ging.

68) E.Benzing, Angew.Chem. 71, 521 (1959)

Nach beendeter Zugabe wurde die gelbliche Lösung eine Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend mit absol. Äther bis zur bleibenden Trübung versetzt. Hierbei schied sich ein gelblicher, flockiger Niederschlag in Form eines äußerst hygroskopischen Breis ab. Daraufhin wurde die Mischung am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit 30-prozent. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Äther wurde die klare Lösung über Kaliumcarbonat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und das hinterbleibende Öl im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Morpholinopivalaldehyd (85D)[55]:

Ausbeute: 16,8 g (87 % d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit von fruchtartigem Geruch

Sdp.$_{10}$ = 100 - 102° C $n_D^{20°}$ = 1,4600

IR-Spektren: von (85A) und (85D) sind identisch

Analyse: $C_9H_{17}NO_2$ (171,24)

4,957 mg Substanz: 11,467 mg CO_2; 4,471 mg H_2O

3,730 mg Substanz: 0,275 ml N_2; 736,0 Torr / 27,3° C

Ber.: 63,13 % C 10,01 % H 8,18 % N

Gef.: 63,13 % C 10,09 % H 8,11 % N

Lebenslauf

Am 14. April 1940 wurde ich in Leipzig als Sohn des Postwerkführers Erich Wagner und seiner Ehefrau Gerda, geb. Pietzonka, geboren. Vom Herbst 1946 bis 1951 besuchte ich die Volksschule in Leipzig und nach dem Umzug meiner Eltern in Göttingen. Im Frühjahr 1951 trat ich in das humanistische Max-Planck-Gymnasium zu Göttingen ein, an dem ich am 5. Februar 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Meine zweijährige Praktikantenzeit in der Kranich-Apotheke in Göttingen beendete ich am 8. März 1962 mit der pharmazeutischen Vorprüfung. Im Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg. Nach bestandener pharmazeutischer Staatsprüfung am 15. April 1965 verblieb ich als Doktorand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie, wo ich seit Anfang 1966 an meiner Dissertation unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H.Böhme arbeite und seit dem 1. Oktober 1966 als wissenschaftlicher Angestellter tätig bin.

Im Oktober 1966 heiratete ich die Apothekerin Ulrike Stammler aus Darmstadt; wir haben eine Tochter.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Dimroth, Drawert, Eiden, Kating, Kessler, Kirmse, Kuhn, List, Musso, Neidlein, Nultsch, Schmid, Schmidt, Schmitz, Severin, Siegert, von Stosch und Walcher.